



**ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

HPV: Devem os rapazes ser vacinados?

Orientadora:
Professora Doutora Maria do Céu Caixeiro Mateus

Joana Isabel Ferreira Coloma

Dissertação submetida para obtenção do grau de
Mestre em Saúde Pública

Especialidade de Promoção e Protecção da Saúde

Lisboa, 2012

Resumo

A infecção por Vírus do Papiloma Humano (*Human Papillomavirus* - HPV) é uma das doenças de transmissão sexual mais frequentes em todo o mundo. A descoberta de que esta infecção é responsável pelo carcinoma do colo do útero impulsionou o desenvolvimento de vacinas contra o HPV. Em Portugal, a vacina tetravalente contra o HPV faz parte do Plano Nacional de Vacinação, sendo administrada apenas a raparigas aos 13 anos de idade como medida profiláctica do carcinoma do colo do útero. Nos Estados Unidos da América, em Dezembro de 2010, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou o uso da vacina tetravalente na prevenção de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas do ânus, tanto em rapazes como em raparigas, dos 9 aos 26 anos. A 25 de Outubro de 2011, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendou que todos os rapazes de 11 e 12 anos sejam vacinados contra o HPV com a vacina tetravalente. Partindo desta realidade, o que se pretende com o presente trabalho é compilar evidência científica suficiente que permita ponderar mais aprofundadamente acerca das implicações, a partir de dados epidemiológicos e económicos, de se vacinar ou não os rapazes contra o HPV em Portugal.

Em primeiro lugar recolheu-se evidência científica acerca da relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de carcinomas de diversas regiões anatómicas. Em segundo lugar compilaram-se dados epidemiológicos sobre a incidência e sobrevivência associada aos diferentes tipos de tumores potencialmente associados à infecção por HPV, dando especial ênfase à realidade portuguesa. Em terceiro lugar enquadrou-se sucintamente a história da vacinação contra o HPV em Portugal e as vacinas existentes para prevenir esta infecção. Em quarto lugar foram revistos estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV quer em mulheres quer em homens, após uma introdução ao conceito de avaliação económica do medicamento. Em quinto lugar, foi feita uma estimativa dos custos com a vacinação dos rapazes contra o HPV durante os próximos 20 anos. Por último, procurou-se reflectir acerca das implicações de se alargar ou não a vacinação contra o HPV aos rapazes em Portugal.

Palavras-chave: HPV; cancro; vacinação contra o HPV; avaliação económica da vacina; vacinação de rapazes.

Abstract

The infection with Human Papilloma Virus (HPV) is a sexually transmitted infection very frequent throughout the world. The discovery that this infection is responsible for cervical carcinoma spurred the development of vaccines against HPV. In Portugal, the quadrivalent vaccine against HPV is part of the National Vaccination Plan, and it is administered only to 13 years old girls as a prophylactic measure of cervical carcinoma. In the United States of America, in December 2010, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of the quadrivalent vaccine for the prevention of pre-cancerous and cancerous lesions of the anus in both boys and girls from 9 to 26 years. On October 25th 2011, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended that all boys 11 and 12 years old should be vaccinated against HPV with the quadrivalent vaccine. Given this context, what is intended with this study is to compile enough evidence that allows further consideration of the implications of whether or not to vaccinate boys against HPV in Portugal.

Firstly, one collected scientific evidence about the relationship between HPV infection and the development of carcinomas of different anatomical regions. Secondly, epidemiological data on incidence and survival associated with different types of malignant tumors potentially associated with HPV infection was compiled, with special emphasis on the Portuguese reality. Thirdly, the history of HPV vaccination in Portugal and existing vaccines to prevent this infection were framed up succinctly. In fourth place, economic evaluation studies of HPV vaccination both in women as in men were reviewed, following an introduction to the subject of economic evaluation of pharmaceuticals. In fifth place, one estimated the costs of vaccinating boys against HPV over the next 20 years. Finally, one tried to reflect upon the implications of extending or not the HPV vaccination to boys in Portugal.

Keywords: HPV; cancer; HPV vaccination; economic evaluation of the vaccine, vaccination of boys.

Índice

1. Introdução	1
2. Infecção por HPV e cancro	4
3. Dados epidemiológicos dos tumores potencialmente associados à infecção por HPV	15
4. História da vacinação contra o HPV em Portugal	27
5. Avaliação económica dos medicamentos	32
5.1 Métodos de avaliação económica dos medicamentos	34
5.2 Estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV nas mulheres	36
5.3 Estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV nos homens	43
6. Estimativa dos custos da vacinação dos rapazes contra o HPV	46
7. Devem os rapazes ser vacinados contra o HPV?	48
8. Conclusões	54
9. Referências bibliográficas	55
Anexo I Dados dos registos oncológicos regionais e nacionais	62
Anexo II Alguns dos marcos mais importantes na história da vacinação	71

Lista de Figuras

Figura 1 Condilomas acuminados do pénis causados por HPV	4
Figura 2 Carcinoma espinocelular do lábio inferior	5
Figura 3 Carcinoma espinocelular do bordo direito da língua	5
Figura 4 Doente de 32 anos submetido a penectomia subtotal por carcinoma espinocelular do pénis	7

Lista de Gráficos

Gráfico 1 Evolução da Taxa de Incidência Padronizada Nacional no Sexo Masculino de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV	21
Gráfico 2 Número Total de Novos Casos de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV no Sexo Masculino, em Portugal	22
Gráfico 3 Evolução da Taxa de Incidência Padronizada Nacional no Sexo Feminino de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV	24

Gráfico 4 Número Total de Novos Casos de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV no Sexo Feminino, em Portugal	24
Gráfico 5 Complemento da Razão entre a Mortalidade e a Incidência dos Tumores Mais Frequentes Associados ao HPV no Sexo Masculino na Região Norte de Portugal em percentagem	26

Lista de Tabelas

Tabela 1 Vacinação para o HPV no Plano Nacional de Vacinação a partir de Março de 2008	30
Tabela 2 Estudos de Avaliação Económica da Vacinação contra o HPV nas Mulheres	40
Tabela 3 Estudos de Avaliação Económica da Vacinação contra o HPV nos Homens	44
Tabela 4 Estimativa dos Custos da Vacinação dos rapazes contra o HPV em Portugal durante 20 anos	47

1. Introdução

A infecção por Vírus do Papiloma Humano (*Human Papillomavirus* - HPV) é uma das infecções de transmissão sexual mais frequentes em todo o mundo. Esta infecção manifesta-se clinicamente pelo aparecimento de condilomas genitais, vulgarmente designados por verrugas, sendo conhecida desde a antiguidade como uma doença venérea. No entanto, apenas após o desenvolvimento de técnicas de microscopia electrónica, na década de 60 do século passado, foi possível identificar este tipo de vírus. Actualmente estão identificados mais de 200 tipos diferentes de HPV que infectam o tecido epitelial de várias regiões anatómicas. Uma relação inequívoca entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de cancro foi estabelecida pela primeira vez no início da década de 80, por Harald zur Hausen, um médico alemão a quem viria a ser atribuído, em 2008, o Prémio Nobel da Medicina pela descoberta de que a infecção por HPV é responsável pelo carcinoma do colo do útero. Desde a descoberta de Hausen, tem vindo a ser estudada a associação entre o HPV e outros tipos de carcinomas. Presentemente a infecção por HPV parece com estar implicada no surgimento de uma parte dos carcinomas do pénis, ânus, cavidade oral e orofaringe, embora com um risco atribuível inferior ao que ocorre nos carcinomas do colo do útero, especulando-se também acerca da sua associação com outros tipos de carcinomas como o da próstata, embora neste caso com resultados inconclusivos. A descoberta de Hausen deu origem ao desenvolvimento da vacinação contra o HPV.

Em Dezembro de 2006, foi comercializada pela primeira vez em Portugal uma vacina contra o HPV. Existem actualmente no mercado duas vacinas contra o HPV: uma vacina bivalente contra os serotipos HPV-16 e HPV-18 e uma vacina tetravalente contra os serotipos HPV 6, 11, 16 e 18.

A partir de Novembro de 2006, os EUA recomendaram a utilização da vacina tetravalente, a única vacina licenciada nesse país, em raparigas dos 9 aos 18 anos. Em Janeiro de 2007, o Canadá recomendou a administração da vacina a todas as raparigas entre os 9 e os 13 anos de idade, antes do início da vida sexual, e entre os 14 e os 26 anos de idade, mesmo que já tivessem iniciado vida sexual.

Na Europa, em 2008, a inclusão da vacina contra o HPV nos programas nacionais de vacinação tinha já sido recomendada e implementada em vários países, entre os quais Espanha, França, Bélgica, Dinamarca, Reino Unido e Suíça, embora com estratégias

diferentes de vacinação relativamente às coortes de raparigas a serem vacinadas, a duração do programa e as medidas de controlo de efectividade. (DGS 2008).

Se a eficácia da vacinação contra o HPV na prevenção do cancro do colo útero nas mulheres se encontra já solidamente estabelecida, a sua eficácia na prevenção de outros tipos de carcinomas só agora começa a ser melhor documentada.

Se a vacina contra o HPV prevenir eficazmente outros tipos de carcinomas, que não apenas o do colo do útero, e se a associação entre estes tipos de carcinomas e a infecção por diferentes tipos de HPV for forte, haverá alguma razão para que os indivíduos do sexo masculino não sejam também vacinados?

As políticas de vacinação são influenciadas por vários factores, entre os quais a segurança e eficácia da vacina, o risco evitável, e o valor social. Uma das medidas utilizadas para calcular o valor da inclusão de uma vacina no plano de vacinação são as análises económicas de custos e benefícios, que calculam a relação entre os custos adicionais e os benefícios adicionais produzidos quando comparados com a intervenção alternativa mais custo-efectiva (Kim 2011)

O rácio custo-efectividade incremental (RCEI) médio da vacinação contra o HPV é elevado, quando comparado com o de outras vacinas. Num estudo, o RCEI da vacinação contra o HPV em rapazes é calculado em mais de \$120.000, muito superior ao da vacinação em mulheres (Smith e Travis 2011).

Estima-se que, nos EUA, a prevenção e o tratamento de condilomas genitais e cancro cervical causados pela infecção por HPV tenham um custo directo para o Estado de mais de 4.000 milhões de dólares; 200 milhões atribuíveis ao tratamento dos condilomas genitais, 300 a 400 milhões ao tratamento do cancro do colo do útero e os restantes atribuíveis aos programas de prevenção e rastreio do HPV. Estes números não incluem os custos de outras doenças atribuíveis à infecção por HPV, como os cancros anal, vaginal, peniano e a papilomatose respiratória recorrente (Huang 2008; Smith e Travis 2011).

O número de avaliações económicas de intervenções de saúde tem vindo a aumentar, no entanto, a forma como estas influenciam as políticas de saúde varia de país para país. Enquanto que na Austrália e no Reino Unido a avaliação económica de uma intervenção é habitualmente tida em conta na tomada de decisões políticas, nos EUA ainda existe uma grande relutância em justificar uma medida de Saúde Pública com base no seu valor económico. Uma excepção a esta tendência do sector público norte-americano é o *Advisory Committee on Immunization and Practices* (ACIP), que inclui

análises económicas na evidência que suporta as suas recomendações para a vacinação. As recomendações do ACIP têm influenciado a decisão de agentes públicos e privados quanto à cobertura das suas apólices de seguro. O ACIP determina também quais as vacinas que devem ser incluídas nos programas de vacinação infantil de crianças desfavorecidas, candidatas ao *Medicaid*, ameríndias e do Alasca (Kim 2011)

Em Outubro de 2009, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou a utilização da vacina tetravalente contra o HPV nos EUA em rapazes dos 9 aos 26 anos como meio de prevenção dos condilomas genitais e anais. Em Dezembro de 2010, a FDA aprovou igualmente o uso da vacina na prevenção de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas do ânus, tanto em rapazes como em raparigas, dos 9 aos 26 anos (Smith e Travis 2011).

A 25 de Outubro de 2011, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendou que todos os rapazes de 11 e 12 anos sejam vacinados contra o HPV com a vacina tetravalente. O ACIP recomenda também que os rapazes dos 13 aos 21 que não tenham recebido ainda a vacina sejam vacinados e que a vacina pode ser administrada entre os 9 e os 26 anos de idade nos rapazes, idealmente, antes do início da actividade sexual. Esta recomendação visa proteger não só os rapazes vacinados, como as raparigas que têm vindo a ser vacinadas numa percentagem muito inferior à recomendada, sobretudo devido à relutância dos pais em vacinar as suas filhas e à má aceitação social desta vacina em sectores mais conservadores da sociedade. Esta recomendação do ACIP levou a Dra. Anne Schuchtat, directora do Centro Nacional para a Imunização e Doenças respiratórias do *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC), a afirmar que se trata de um novo marco nacional no combate ao cancro e que o CDC habitualmente aceita as recomendações do ACIP (Kim 2011; Kim 2011)

O que tentarei fazer ao longo das próximas páginas será compilar evidência científica suficiente que permita ponderar mais aprofundadamente acerca das implicações (vantagens/desvantagens, custos/benefícios) de se vacinar ou não os rapazes contra o HPV.

2. Infecção por HPV e cancro

Os vírus do papiloma humano (HPV) são vírus da família *Papillomaviridae* e infectam selectivamente a pele e as membranas mucosas (Reichman 2005). A infecção destas estruturas pode ser assintomática, apenas sendo detectada por meios complementares de diagnóstico mais ou menos sofisticados, como exames histológicos ou pesquisas serológicas. Muitas vezes, estes vírus causam lesões clinicamente evidentes e significativas, como condilomas cutâneos ou mucosos [vide **Figuras 1**], alterações da proliferação e arquitectura dos tecidos que invadem, originando lesões pré-malignas e malignas (Herrington 1995; Reichman 2005; Feller, Khammissa et al. 2009).

Figura 1 Condilomas acuminados do pénis causados por HPV



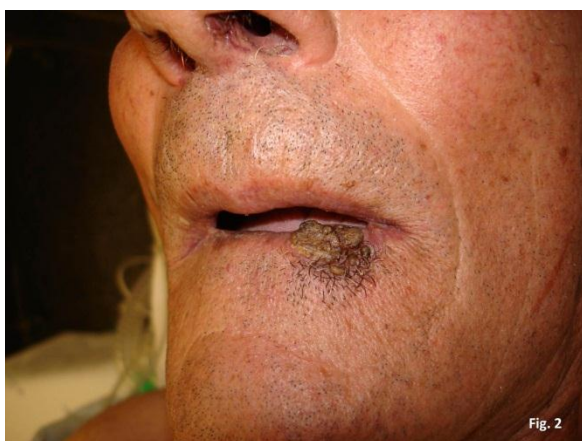
In <http://doencastransmitidassexualmente.blogspot.pt/p/condiloma-acuminado-hpv.html>
(19/05/2012)

Pensa-se que a maior parte das infecções por HPV é causada por contacto directo com zonas infectadas, zonas essas que podem apresentar ou não lesões clinicamente evidentes (Reichman 2005). Desta forma, mesmo indivíduos aparentemente livres de infecção por HPV podem ser reservatórios e transmissores deste vírus (Reichman 2005; Anderson 2012). Apesar de os fómites também terem sido implicados como agentes potencialmente responsáveis pela transmissão do HPV, pensa-se que serão meios muito pouco eficazes de transmissão viral (Reichman 2005). Trauma no local da inoculação e imunossupressão do hospedeiro parecem ser os dois factores mais importantes na predisposição para o desenvolvimento de infecção (Reichman 2005). O

período de incubação do HPV é, em média, de 3 a 4 meses, embora possa variar entre 1 mês a 2 anos (Reichman 2005).

O cancro mais comumente associado à infecção por HPV é o do colo do útero e, por isso, foi implementada a vacinação de raparigas contra o HPV. No entanto, tem-se verificado um aumento da incidência de tumores do ânus e orais [vide **Figura 2** e **Figura 3**] cuja causa nem sempre se consegue atribuir a factores de risco previamente identificados na literatura. Actualmente coloca-se e estuda-se a hipótese que os casos de tumores do ânus, cavidade oral e da região da cabeça e pescoço sejam em parte (e qual essa parte) atribuíveis a infecções pelos diferentes tipos conhecidos de HPV (qual o risco atribuível à infecção por HPV). Esta hipótese é também colocada para os casos de tumores do pénis que, no entanto, não têm tanto impacto epidemiológico e na saúde pública das populações, uma vez que este é um tipo de cancro muito raro (Palefsky 2010).

Figura 2 Carcinoma espinocelular do lábio inferior



Fotografia cedida pelo Dr. Diogo Casal, do Hospital de São José, em Lisboa.

Figura 3 Carcinoma espinocelular do bordo direito da língua. Este doente faleceu de doença metastática oito meses após a ressecção cirúrgica do tumor.



Fotografia cedida pelo Dr. Diogo Casal, do Hospital de São José, em Lisboa.

Existem cerca de 30 a 40 tipos de HPV conhecidos que infectam a região e o trato genitais. Os HPV de alto risco dos tipos 16, 18, 31 e 45 estão associados aos câncros do ânus e genitais. O HPV é responsável por virtualmente todos os casos de cancro do colo do útero, por cerca de 90% dos câncros do ânus, por metade dos câncros da vulva, vagina e pênis e 12% de todos os câncros da orofaringe (cavidade oral e garganta) (Oxford-University-Press 2010).

Tumores do pênis

Existe uma evidência forte da associação entre a infecção pelos HPV-16 e HPV-18 num número que ascende a 50% dos casos de carcinoma do pênis (Deem, Keane et al. 2011).

Nos países desenvolvidos, o cancro do pênis tem uma incidência de aproximadamente 1/100.000 homens. No Brasil, esta incidência é elevada sendo maior nas regiões do Norte e Nordeste brasileiros. O cancro do pênis ocorre sobretudo nos homens da terceira-idade, sem que se verifique relação desta ocorrência com a origem étnica dos indivíduos. Também os indivíduos com idades inferiores a 40 anos apresentam cancro do pênis, numa percentagem de cerca de 22% do total de casos de carcinoma do pênis registados (Reis, Paula et al. 2010)

Existe uma associação entre a ocorrência de carcinoma do pênis e maus hábitos de higiene, a não circuncisão e a existência de fimoses. A infecção por HPV é também um factor de risco associado (Reis, Paula et al. 2010; Banura, Mirembe et al. 2011).

Na década de oitenta, no Brasil, os autores Villa e Lopes demonstraram pela primeira vez a presença do HPV em carcinomas do pênis. Estudos moleculares demonstram a presença de DND do HPV em carcinomas do pênis, sendo os HVP-16 e HPV-18 os tipos virais mais prevalentes. No entanto, não é fácil estudar a associação entre esta infecção e este tipo de carcinomas, uma vez que se trata de uma neoplasia considerada rara (Reis, Paula et al. 2010)

De todos os tumores génito-urinários que ocorrem no homem, o carcinoma do pênis é aquele com que melhor se pode estabelecer uma analogia com o cancro do colo do útero. Estudos epidemiológicos demonstram a associação entre a presença de carcinoma do pênis e cancro do colo do útero, em indivíduos do mesmo casal heterossexual, com um risco 2,8 a 3,2 vezes superior de vir a ter cancro do colo do

útero nas mulheres cujo companheiro apresenta carcinoma peniano (Reis, Paula et al. 2010).

Este tipo de cancro ainda que muito raro tem um prognóstico extremamente infausto com uma morbilidade e mortalidade muito elevadas (Lawindy, Rodriguez et al. 2011). O tratamento deste tipo de tumores passa quase invariavelmente pela penectomia parcial ou total, que tem normalmente um efeito psicológico devastador nos doentes afectados e suas famílias (Deem, Keane et al. 2011; Lawindy, Rodriguez et al. 2011) [vide **Figura 4**].

Figura 4 Doente de 32 anos submetido a penectomia subtotal por carcinoma espinocelular do pénis



Fotografia cedida pelo Dr. Diogo Casal, do Hospital de São José, em Lisboa.

Tumores do ânus

Segundo dados do programa *Surveillance Epidemiology and End Results* [o SEER recolhe dados acerca dos casos de cancro de diversas fontes e locais em todos os EUA; estes dados começaram a ser recolhidos em 1973 com um número limitado de registos e têm vindo a expandir-se para uma maior número de registos e de áreas deste país, até aos dias de hoje – *National Cancer Institute* <http://seer.cancer.gov/about/>], os casos de tumores do ânus constituem cerca de 4% de todos os casos de tumores malignos do intestino, mas a sua incidência aumentou

consideravelmente desde 1975, passando de 0,8 para 1,7 casos por 100.000 indivíduos (Simpson e Scholefield 2011).

Estudos observacionais demonstram que os indivíduos com infecções genitais por HPV ou imunossuprimidos (como os portadores de VIH) apresentam um risco acrescido de desenvolver cancro do ânus. No caso de mulheres com uma história conhecida de infecção por HPV na vulva ou no colo do útero e lesões pré-malignas, o risco de desenvolver a doença varia entre 3,97 e 31,09, consoante a idade destas mulheres e o seu diagnóstico, comparativamente aos controlos (Simpson e Scholefield, 2011).

A maioria dos cancros do ânus tem origem nas células pavimentosas e em 80% dos casos são precedidos por alterações cutâneas inócuas (Simpson e Scholefield, 2011).

De todos os doentes com cancro do ânus, 28% apresentavam uma história de verrugas genitais, comparativamente a apenas 1 a 2% dos controlos. Nos homens homossexuais, com uma história sexual de prática de sexo anal enquanto sujeito passivo, o risco relativo de desenvolver cancro anal é 33 vezes superior ao risco dos controlos com cancro do cólon. Também em homens que têm sexo com outros homens, a infecção por VIH constitui um factor de risco duas vezes superior de virem a desenvolver cancro do ânus, comparativamente a outros homens que têm sexo com outros homens, mas que são seronegativos para o VIH (Simpson e Scholefield, 2011).

Tumores da cabeça e pescoço: tumores da orofaringe

No que à etiologia dos tumores da cabeça e pescoço diz respeito, os benefícios do controlo do consumo ou da cessação tabágicos encontram-se bem documentados. No entanto, dados epidemiológicos apontam para inconsistências nos valores da incidência deste tipo de tumores quando comparados com as tendências de consumo de tabaco / cessação tabágica nas mesmas populações. Estima-se que o HPV (tipo 16) possa ser responsável pelos casos em que estas inconsistências se apresentam (Sturgis e Cinciripini 2007).

De entre todos os tumores que se localizam na região anatómica da cabeça e pescoço, a proporção de tumores da orofaringe tem vindo a aumentar, sendo estes tumores agora em número quase idêntico ao número daqueles que são

tradicionalmente os locais mais frequentes de ocorrência de tumores da cabeça e pescoço – a cavidade oral e a laringe (Sturgis e Cinciripini, 2007).

A relação entre HPV de potencial oncogénico e os tumores malignos da orofaringe é bastante forte. Investigadores independentes têm vindo a documentar a maioria dos critérios de causalidade para esta associação (Sturgis e Cinciripini, 2007).

Classicamente, os carcinomas das células pavimentosas da cabeça e pescoço associados à infecção por HPV na orofaringe apresentam-se em indivíduos de idade mais jovem e estão associados a um menor consumo de tabaco. De facto, é neste grupo da população que a incidência de carcinomas das células pavimentosas, também designados por carcinomas espinocelulares ou carcinomas pavimento-celulares tem vindo a aumentar (Sturgis e Cinciripini, 2007).

Tem-se vindo a constatar que a história sexual (história das práticas sexuais) dos indivíduos com cancro da orofaringe associado à infecção por HPV oncogénico é semelhante à das mulheres com cancro do colo do útero (Sturgis e Cinciripini, 2007).

No *Swedish Cancer Registry*, verificou-se que na região de Estocolmo a prevalência de HPV-16 em espécimes de cancro da orofaringe aumentou gradualmente de 23% em 1970 para 68% em 2000. Durante o mesmo período, na Suécia, a prevalência de fumadores diminuiu drasticamente, o que levou os autores deste estudo a sugerir que podemos estar perante uma epidemia de carcinomas da orofaringe associados à infecção por HPV-16, possivelmente devido a mudanças nas práticas sexuais mais frequentes, à semelhança do que ocorre nos EUA (Sturgis e Cinciripini, 2007).

Ao ser estudada a relação entre carcinomas espinocelulares da orofaringe e infecções por HPV tem-se constatado que esta infecção está associada a uma maior sobrevivência dos doentes com este tipo de carcinomas. No entanto, existem outros factores que, em doentes com carcinomas espinocelulares da orofaringe, podem contribuir para um melhor prognóstico, tais como detecção precoce do tumor, ou seja, um tumor diagnosticado como estando num estágio inicial de desenvolvimento; a idade dos doentes na altura do diagnóstico; ou o facto de estes serem não-fumadores. Partindo desta incerteza em relação a possíveis factores de confundimento na análise da relação entre infecção por HPV e a sobrevida dos doentes com carcinomas espinocelulares da orofaringe, um grupo de investigadores realizou uma análise retrospectiva da relação entre HPV e sobrevida em doentes com carcinomas espinocelulares nos estádios III ou IV da doença. Estes investigadores analisaram também a diferença de prognóstico entre doentes com infecção com HPV e doentes

sem este tipo de infecção. Os resultados a que chegaram foram que 206 dos 323 doentes estudados apresentavam infecção por HPV. Destes doentes 82,4% tinham uma sobrevida aos três anos, comparativamente a 51,7% dos doentes sem infecção por HPV. Depois de ajustarem estes dados a outros factores de risco como a idade, etnia, estágio do tumor e atingimento nodal, exposição ao fumo do tabaco e tipo de tratamento a que foram submetidos, os autores verificaram que os doentes com carcinomas espinocelulares da orofaringe e concomitantemente infecção por HPV apresentavam um risco de morte 58% inferior ao dos doentes com carcinomas do mesmo tipo que não estavam infectados com HPV. Deste estudo, os autores concluíram que a infecção por HPV é um factor independente com uma relação forte com a sobrevida em doentes com cancro da orofaringe (Sturgis e Ang 2011).

Outro grupo de investigadores analisou a relação entre a presença de infecção por HPV e o desenvolvimento de tumores das amígdalas palatinas. Estes autores afirmam que se verificou um aumento da incidência de tumores malignos das amígdalas palatinas em diversos países, embora no país onde o estudo foi conduzido, França, os dados ainda sejam escassos. Com o objectivo de conhecer a prevalência da infecção por vírus HPV em doentes deste país, quer em termos gerais, quer em termos dos diferentes tipos de HPV, os autores conduziram um estudo retrospectivo que incluiu dados de 12 centros clínicos franceses. No estudo foram incluídas 185 amostras tecidulares de doentes com diagnóstico de carcinomas invasivos das amígdalas palatinas. Como resultados os investigadores obtiveram uma prevalência da infecção por HPV nestes doentes de 57%. Cerca de 53% do total dos doentes encontravam-se infectados com apenas um tipo de HPV e apenas oito amostras tecidulares apresentavam infecção por mais do que um tipo de HPV. De entre as 57% de amostras infectadas por HPV, em 89% o tipo HPV-16 estava presente. Todos os outros tipos de HPV apresentaram uma prevalência inferior a 5%. Estes autores concluíram que os resultados do seu estudo indicam que a infecção por HPV é comum em doentes com carcinomas das amígdalas palatinas e realçaram o papel do HPV-16 nas infecções por HPV nestes doentes (St Guily, Clavel et al. 2011).

A relação entre a infecção por HPV e carcinomas espinocelulares orais foi estudada por um grupo de investigadores chineses, com o objectivo de avaliar o papel desta infecção no prognóstico e sobrevida dos doentes com carcinomas espinocelulares da cavidade oral. Para isso, estes investigadores seguiram 52 doentes durante quatro a 88 meses (média igual a 50,7 meses). Os autores testaram o ADN de amostras tecidulares da cavidade oral destes doentes. Como resultados obtiveram 40,4% de amostras infectadas HPV. Destas, 63,5% correspondiam a HPV-16, 30,8% a HPV-18,

3,9% a HPV-6 e 1,8% a HPV-11. Em nenhuma amostra detectaram a presença de mais do que um tipo de HPV. Ao realizarem uma análise multivariada, observaram que a infecção por HPV constituía um factor de prognóstico independente na taxa global de sobrevivência destes doentes, após excluírem possíveis factores de confundimento como o grau histológico do tecido tumoral, estágio do tumor e tabagismo. Encontraram uma correlação significativa entre a infecção por HPV e uma maior sobrevida nos doentes com carcinomas espinocelulares da cavidade oral. Assim, os autores concluíram que a infecção por HPV pode actuar como um factor predictor independente no prognóstico e sobrevida de doentes com carcinomas espinocelulares orais (Zhao, Xu et al. 2009).

Em 2001 foi publicada uma meta-análise em que os autores investigaram a relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento progressivo de tumores orais malignos, tendo estimado o risco de detecção deste vírus na mucosa oral saudável, em tecidos orais pré-cancerígenos e em tecidos de carcinomas orais. Os autores deste estudo analisaram 94 artigos publicados que juntos analisaram 4680 amostras tecidulares. Observaram que a probabilidade de detecção do vírus HPV na mucosa oral pré-cancerígena era entre 2 a 3 vezes superior do que na mucosa oral saudável e 4,7 vezes maior nos carcinomas espinocelulares orais. Nos carcinomas orais, a probabilidade de ser detectado um HPV de alto risco era 2,8 vezes superior à de ser detectado um HPV de baixo risco. Os autores concluíram que a presença do vírus HPV está significativamente aumentada nas lesões pré-cancerígenas e cancerígenas orais, comparativamente à mucosa oral normal e que estes dados fornecem evidência para a infecção por HPV poder ser considerada um factor de risco no desenvolvimento de carcinomas espinocelulares orais (Miller e Johnstone 2001).

Tumores da próstata

O tecido prostático pode potencialmente ser infectado por diferentes tipos de vírus, cujo potencial oncogénico é conhecido. De entre estes tipos de vírus destacam-se os poliomavirus BKV, JCV e SV40, os vírus HPV e o citomegalovírus humano (CMVH ou HCMV). Num estudo realizado em 130 indivíduos, dos quais 55 apresentavam cancro da próstata e 75 eram controlos, recolheu-se tecido da próstata destes sujeitos, isolando-se o seu DNA e RNA e pesquisando nestes a presença de genomas virais. Neste mesmo estudo verificou-se que o risco de cancro da próstata se encontrava

significativamente aumentado em indivíduos cujo tecido prostático estava infectado pelo HPV (com um odds ratio = 3.98; 95% IC: 1.17-13.56, $p = 0.027$) (Martinez-Fierro, Leach et al. 2010). Estes autores concluíram portanto que existe uma associação positiva entre a infecção por HPV e o cancro da próstata, nos indivíduos estudados.

Existem pelo menos duas meta-análises acerca da relação entre a infecção pelos vírus HPV e o cancro da próstata. A primeira foi publicada em 2005, na revista *Family Medicine*. Neste estudo os autores reviram 29 estudos caso-controlo, publicados desde 1966 e que analisaram 6.022 casos de cancro da próstata e 7.320 controlos. O objectivo desta meta-análise era investigar a relação entre o cancro da próstata e infecções sexualmente transmissíveis, pelo que os autores estudaram a relação, para além do HPV, com as infecções por gonorreia e sífilis. Como resultados obtiveram odds ratios de 1,48 (com um intervalo de confiança de 95% 1,26-1,73) para qualquer infecção sexualmente transmissível; 1,35 para a gonorreia (IC 95% 1,05-1,83) e 1,39 para a infecção por HPV (IC 95% 1,12-2,06). Estes resultados corroboram a ideia de que as infecções e a inflamação local que estas causam nos tecidos, nomeadamente no tecido prostático, influenciam a patogénese tumoral. No entanto, os autores apontam para a necessidade de se realizarem estudos epidemiológicos de coortes que permitam estabelecer uma associação mais sólidas entre estes potenciais factores de risco e o cancro da próstata (Taylor, Mainous et al. 2005).

Na outra meta-análise, publicada em 2011, os autores investigaram a relação entre cancro da próstata e as infecções por HPV 16 e HPV 18, tendo revisto 25 artigos publicados. Como resultados não obtiveram uma relação significativa entre a infecção por HPV e cancro, excepto na análise estratificada da infecção por HPV 16 com um odds ratio de 1,54; (IC 95% 1,07-2,20). Os autores deste estudo concluíram que a infecção por HPV 16 poderá potencialmente ser um factor de risco para o cancro da próstata (Lin, Mao et al. 2011).

Outros tipos de tumores

A relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de neoplasias foi investigada também para outros tipos de tumores, tumores de outras regiões anatómicas, para além das regiões descritas acima.

Um grupo de autores chineses estudou e comparou a relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de carcinomas espinocelulares do esófago e o desenvolvimento de carcinomas espinocelulares cervicais, ou seja, do colo do útero. Num estudo caso-controlo, estes investigadores recolheram 60 amostras de doentes com carcinomas espinocelulares do esófago e 39 amostras de doentes com carcinomas espinocelulares do colo do útero e testaram-nas quanto à presença de infecções por HPV. Observaram que as infecções por HPV eram significativamente menos prevalentes em doentes com carcinomas do esófago do que em doentes com carcinomas cervicais: 50,0% no primeiro grupo e 79,48% no segundo ($p=0,005$ e $p=0,002$, respectivamente). Os autores deste estudo concluíram que a presença de infecção por HPV pode ser um indicador do risco de desenvolver carcinomas espinocelulares (também conhecidos por carcinoma pavimento-celulares ou de células escamosas), mas que o papel da infecção por HPV na carcinogénese de tumores do esófago não é tão significativo como o papel desta infecção na carcinogénese de carcinomas do colo do útero, na região chinesa de Shantou. Os autores sugerem que outros factores, para além da infecção por HPV, poderão contribuir para o desenvolvimento de carcinomas espinocelulares do esófago (Zhang, Tian et al. 2010).

Outro grupo de investigadores, que procurou analisar a relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de carcinomas espinocelulares do esófago, conduziu um estudo em que foram analisadas amostras de ADN de tecidos do esófago de 222 doentes com este tipo de carcinomas. Os autores observaram que destas 222 amostras, oito estavam infectadas com HPV. Destas oito, seis estavam infectadas com HPV-16 e as restantes duas com HPV-35. Das oito amostras infectadas com HPV, em quatro observou-se expressão da proteína P16. Concomitantemente os autores verificaram que os doentes com carcinomas espinocelulares do esófago e infecção por HPV eram, em média, mais novos do que os doentes com o mesmo tipo de patologia, mas sem infecção por HPV: idade média igual a 60.8 anos no primeiro grupo; idade média de 65.3 anos no grupo que não apresentava infecção por HPV. No grupo de doentes com este tipo de carcinomas e infecção por HPV o Índice de Massa Corporal (IMC) era em média superior ao do grupo de doentes sem infecção por HPV: IMC médio igual a 25,8 no primeiro grupo de doentes e 22,1 no grupo de doentes sem infecção por HPV. Os autores deste estudo concluíram que os resultados da sua investigação sugerem que a infecção por HPV é muito pouco prevalente nos doentes com carcinomas espinocelulares do esófago e ainda que, na Austrália (país onde o estudo foi realizado), é muito pouco provável que o HPV seja uma causa comum do

desenvolvimento de carcinomas espinocelulares do esófago (Antonsson, Nancarrow et al. 2010).

No caso dos tumores do pulmão, o papel do HPV na sua carcinogénese é ainda considerado controverso. Com o intuito de investigar esta relação, um estudo caso-controlo publicado em 2011 descreve uma investigação em que se colheram tecidos de 450 doentes com tumores malignos do pulmão e no qual o ADN destes tecidos foi analisado em 399 das amostras colhidas. 220 destes doentes eram fumadores e apenas 92 eram mulheres. Como resultado da análise do ADN das amostras tecidulares, os investigadores afirmam que, quando usaram marcadores específicos para os HPV-16 e HPV-18, o HPV-16 foi detectado em apenas dois testes em duas amostras. Em nenhum outro teste foi detectado qualquer tipo de HPV. Assim, os autores concluem que é possível excluir-se a infecção por HPV enquanto factor de risco na carcinogénese das neoplasias do pulmão, na população dos países ocidentais, acrescentam os autores. Este estudo teve como base uma população de doentes italianos (Koshiol, Wei et al. 2010).

3. Dados epidemiológicos dos tumores potencialmente associados à infecção por HPV

OCDE

No ano de 2008, estima-se que tenham sido diagnosticados 5,2 milhões de novos casos de cancro nos países da OCDE, ou seja, em média 261 novos casos por cada 100.000 indivíduos (OCDE 2008). Entre os 34 países que constituem esta organização, as taxas de incidência de novos casos de cancro variam. As taxas de incidência de cancro mais elevadas encontram-se na Dinamarca, Irlanda, Austrália, Bélgica e Nova Zelândia, com mais de 300 novos casos por 100.000 indivíduos. As menores taxas de incidência, menos de 150 casos por 100.000 indivíduos, encontram-se em países em vias de desenvolvimento como a Índia, México, Turquia e Indonésia. As diferenças nas taxas de incidência de cancros, com os países mais desenvolvidos a apresentarem maiores números de novos casos, explicam-se por diversos factores como a influência dos estilos de vida, como a obesidade e o sedentarismo, na etiologia de cancros, mas também por em países como a Dinamarca e a Austrália ser mais frequente o diagnóstico e mais completos e rigorosos os registos de cancros (OCDE 2008).

O tipo de cancro mais diagnosticado nos países da OCDE em 2008 foi o cancro colo-rectal com 665.000 novos casos diagnosticados. Nos homens, o cancro da próstata foi o tipo de cancro com maior número de novos casos: 632.000, o que corresponde a 23% de todos os novos casos de cancro em homens (OCDE 2008).

Desde a década de 90 do século passado, número de novos casos de cancro da próstata tem vindo a aumentar e pensa-se que este aumento do número de diagnósticos se deve também ao uso de testes de diagnóstico PSA (antígeno específico da próstata) em larga escala (Colli e Amling 2008; OCDE 2011; Black e Berg 2012).

Em 2008, os países da OCDE com maiores taxas de incidência de cancro da próstata eram a Irlanda, a França, a Noruega e a Suécia, com uma taxa padronizada à idade superior a 110 novos casos por 100.000 homens. Inversamente, os países que apresentavam menor número de novos casos de cancro da próstata eram a Turquia, a Grécia, Coreia e Japão (OCDE 2011).

As taxas de mortalidade por todos os tipos de cancro têm vindo a diminuir ligeiramente na maior parte dos países da OCDE desde 1995 (OCDE 2011). Contudo, num pequeno número de países, nos quais se incluem Portugal, a Grécia, a Polónia e a Estónia, as taxas de mortalidade por doenças oncológicas nos dois sexos não se têm alterado significativamente desde 1995 (OCDE 2011).

Estados Unidos da América

Tumores da cabeça e pescoço

Nos EUA os tumores da cabeça e pescoço constituem cerca de 3% de todos os tumores malignos. Nos últimos anos, a incidência de tumores malignos nesta região anatómica aumentou nos indivíduos caucasianos, sendo este actualmente o grupo de indivíduos com maior taxa de incidência de tumores da cabeça e pescoço, embora os afroamericanos sejam o grupo no qual a mortalidade associada aos tumores da cabeça e pescoço seja maior. Nos últimos vinte anos as taxas de incidência e de mortalidade associadas aos tumores da cabeça e pescoço diminuíram em todos os grupos. A cada ano estima-se que sejam gastos 3.1 mil milhões de dólares no tratamento de tumores da cabeça e pescoço (National Cancer Institute, 2011).

Tumores da orofaringe

Nos EUA, de 2005 a 2009, a taxa de incidência ajustada à idade de tumores da orofaringe foi de 10,8 novos casos por 100.000 homens e mulheres por ano. No mesmo período, nos homens, esta taxa foi de 16,1 por 100.000.

No mesmo período, a taxa de mortalidade ajustada à idade de tumores da orofaringe foi de 2,5 mortes por 100.000 homens e mulheres por ano. Nos homens, esta taxa foi de 3,8 por 100.000.

A 1 de Janeiro de 2009, 264.442 indivíduos vivos à data tinham sido diagnosticados com cancros da orofaringe, dos quais 172.708 eram homens (National Cancer Institute, 2011).

Tumores do pênis

Nos EUA, em 2012, estima-se que sejam diagnosticados 1.570 novos casos de tumores malignos do pênis e neste ano morram 310 homens devido a este tipo de tumor (National Cancer Institute, 2011).

Tumores da próstata

Para além dos cancros da pele do tipo não-melanoma, o cancro da próstata é o tipo de cancro mais comum e a segundo tipo de cancro com maior mortalidade nos homens norte-americanos. Desde o início da década de noventa do século passado, tanto a incidência como a mortalidade dos tumores malignos da próstata têm vindo a diminuir nos EUA.

Todos os anos são gastos neste país cerca de 9,9 mil milhões de dólares no tratamento de cancros da próstata.

De 2005 a 2009, a taxa de incidência ajustada à idade de tumores da próstata foi de 154,8 novos casos por 100.000 homens por ano.

De 2005 a 2009, a taxa de mortalidade ajustada à idade de tumores da próstata foi de 23,6 mortes por 100.000 homens por ano.

A 1 de Janeiro de 2009, 2.496.784 homens vivos à data tinham sido diagnosticados com cancros da próstata (National Cancer Institute, 2011).

Tumores do ânus

De 2005 a 2009, a taxa de incidência ajustada à idade de tumores do ânus nos EUA foi de 7,1 novos casos por 100.000 homens e mulheres por ano. No mesmo período, nos homens, esta taxa foi de 1,5 por 100.000.

No mesmo período, a taxa de mortalidade ajustada à idade de tumores do ânus foi de 0,2 mortes por 100.000 homens e mulheres por ano. Nos homens, esta taxa foi igualmente de 0,2 por 100.000 (National Cancer Institute, 2011).

Europa

Em toda a Europa, o número de novos casos de cancro aumentou em 300.000 desde 2004 a 2008 (Ferlay, Parkin et al. 2010). Em cada ano surgem 3.200.000 de novos casos de cancro na população europeia, ocorrendo em 53% dos casos no sexo masculino e em 47% no sexo feminino (Ferlay, Parkin et al. 2010). Estes tipos de cancro são responsáveis por 1,7 milhões de mortes por ano em toda a Europa. Desta forma, o cancro apresenta-se como um importante problema de saúde pública na Europa (Sant, Francisci et al. 2006; Karim-Kos, de Vries et al. 2008; Ferlay, Parkin et al. 2010). Este problema tende a agravar-se devido ao aumento da média de idade da população europeia e da esperança de vida, mesmo se a taxa de incidência de cada tipo de neoplasia maligna para cada faixa etária se mantiver constante (Quinn, d'Onofrio et al. 2003; Boyle e Ferlay 2005; Ferlay, Autier et al. 2007; Karim-Kos, de Vries et al. 2008; Ferlay, Parkin et al. 2010; Ondrusova, Muzik et al. 2011).

De facto, mesmo que a população total europeia em 2015 tenha um número semelhante de indivíduos aos registados em 2000, como é esperado, estima-se que existirão mais 22% de pessoas com idade superior a 65 anos e um incremento de 50% das pessoas com idade superior a 80 anos. Dada a forte associação entre o risco de desenvolver cancro e a idade, prevê-se que o envelhecimento da população europeia determine um aumento da incidência da maior parte dos tipos de cancro. Segundo diversos autores, que se basearam em projecções populacionais, se as taxas de morte específicas de cada grupo etário se mantiverem constantes, os números absolutos de mortes por cancro em toda a Europa em 2015 irão aumentar entre 1.249.000 e 1.405.000 relativamente ao ano 2000 (Quinn, d'Onofrio et al. 2003; Boyle e Ferlay 2005; Ferlay, Autier et al. 2007; Karim-Kos, de Vries et al. 2008; Ferlay, Parkin et al. 2010; Ondrusova, Muzik et al. 2011).

Estima-se que na União Europeia, no ano de 2008, se tenham registado cerca de 2.288.100 novos casos de cancro e mais de um milhão de óbitos por doenças oncológicas (Ferlay, Autier et al. 2007; Ferlay, Parkin et al. 2010).

No sexo masculino, o cancro mais frequente nesse período foi o cancro da próstata, com 301.500 os novos casos, correspondendo a 24,1% dos novos casos de cancro. Os cancros do pulmão e colo-rectais foram os segundos e terceiros tumores malignos mais frequentes no sexo masculino no ano de 2008, correspondendo a 15,5 e 13,0%

dos novos casos de neoplasias malignas nos homens em 2008 (Ferlay, Autier et al. 2007; Ferlay, Parkin et al. 2010).

Em termos de mortalidade, o cancro do pulmão foi aquele que apresentou maior mortalidade nos homens, tendo sido responsável por 171.900 óbitos em 2008, o que correspondeu a 26,3% dos óbitos por cancro. No sexo masculino, o cancro colo-rectal e o cancro da próstata, respectivamente, foram a segunda e terceira causas mais frequentes de morte por neoplasias malignas neste período. (Ferlay, Autier et al. 2007; Ferlay, Parkin et al. 2010).

Tumores da próstata

A determinação exacta da fracção da mortalidade atribuída ao cancro da próstata continua a constituir um grande desafio para a epidemiologia descritiva, uma vez que esta causa de morte muitas vezes não é imputada nos certificados de óbito, sendo mencionadas, ao invés, causas secundárias a essa, como infecção respiratórias ou causas cardiovasculares (Feuer, Merrill et al. 1999; Ferlay, Autier et al. 2007; Ferlay, Parkin et al. 2010). No entanto, é inegável que o cancro da próstata constitui um problema de saúde pública na Europa, tendo ocorrido 345.900 novos casos de cancro da próstata e cerca de 87.400 mortes associadas a este tipo de cancro em 2008, na Europa. Os dados epidemiológicos recolhidos apontam para um aumento da mortalidade por cancro da próstata superior a 16%, entre 1995 e 2008 (Ferlay, Parkin et al. 2010). A principal razão apontada para a maior mortalidade é o aumento da esperança média de vida (Ferlay, Parkin et al. 2010).

Portugal

Em Portugal, em 1988 foram criados três registos oncológicos regionais (ROR), Norte, Centro e Sul. Cada registo oncológico é responsável pelo registo de novos casos de cancro diagnosticados em cada ano, de acordo com a residência de cada doente. Os dados abaixo indicados foram extraídos dos três registos oncológicos regionais e do registo oncológico nacional. A partir desses dados elaborámos gráficos, com vista a melhor elucidar a incidência e mortalidade dos tumores mais fortemente associados ao HPV em Portugal.

É sabido que a probabilidade de ocorrência de um tumor maligno e mesmo o comportamento desse tumor em termo de agressividade e consequente mortalidade associada, varia significativamente com o avançar da idade. Assim, a utilização das taxas brutas de incidência, mortalidade e sobrevivência poderiam induzir uma interpretação errada dos dados, se as estruturas etárias dos grupos populacionais fossem distintas. (ROR SUL 1998/1999) Nos registos oncológicos nacionais, optou-se por efectuar os cálculos utilizando-se o método directo de padronização, que consiste na aplicação das taxas de incidência, mortalidade e sobrevivência por grupo etário de cada uma das regiões do respectivo registo a uma população padrão, europeia ou mundial, cuja composição etária é fixa, distribuindo-se pelos mesmos grupos etários das taxas específicas. (ROR SUL 1998/1999)

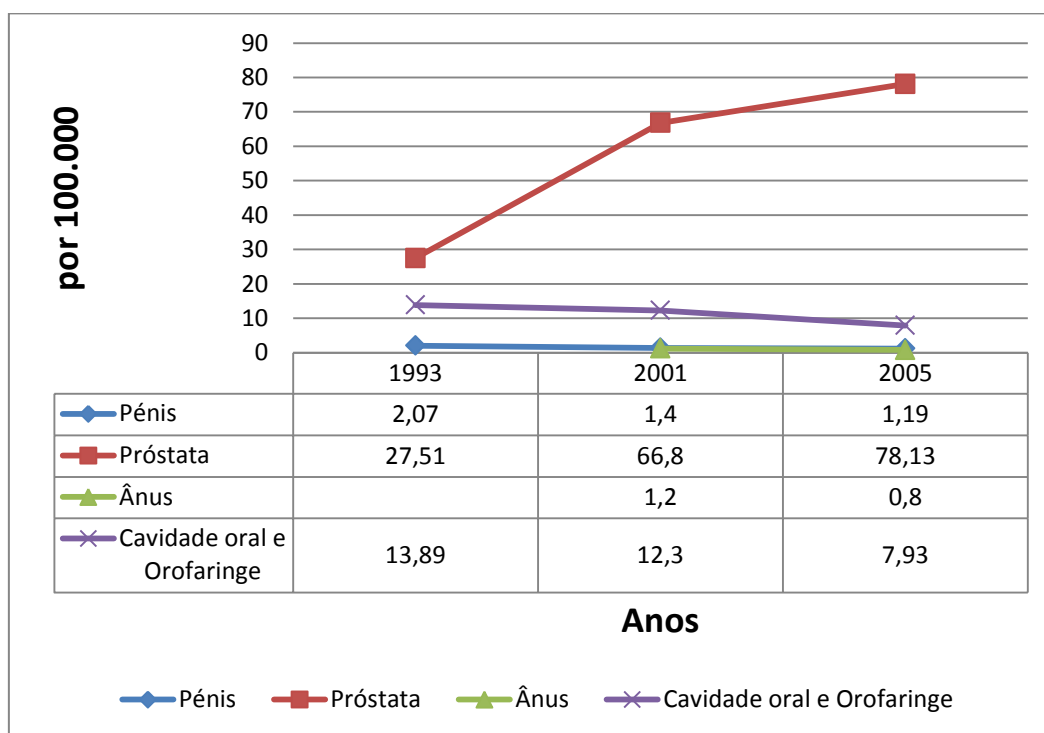
Neste trabalho iremos falar apenas de taxas de incidência padronizadas para uma população europeia standardizada.

Incidência dos Diferentes Tipos de Cancro Associados ao HPV:

Em 2005 foram diagnosticados em Portugal 38.519 novos casos de cancro. A taxa de incidência total foi de 284,64 novos casos por 100.000 indivíduos, sendo para os homens de 342,68 por 100.000 e para as mulheres de 246,14 por 100.000.

Globalmente, os tumores malignos da próstata foram o terceiro tipo de cancro mais frequente na população em geral e os mais frequentes no sexo masculino, com uma taxa de incidência padronizada de 78,13 novos casos por 100.000 homens (**Gráfico 1**). Ainda no ano de 2005, das restantes neoplasias malignas potencialmente associadas à infecção por HPV, os tumores da cavidade oral e orofaringe foram os segundos mais frequentes no sexo masculino, seguidas do carcinoma do pénis e finalmente pelos do ânus e do canal anal. A incidência padronizada destas neoplasias foi de 7,93; 1,19 e 0,8; respectivamente (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Evolução da Taxa de Incidência Padronizada Nacional no Sexo Masculino de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV

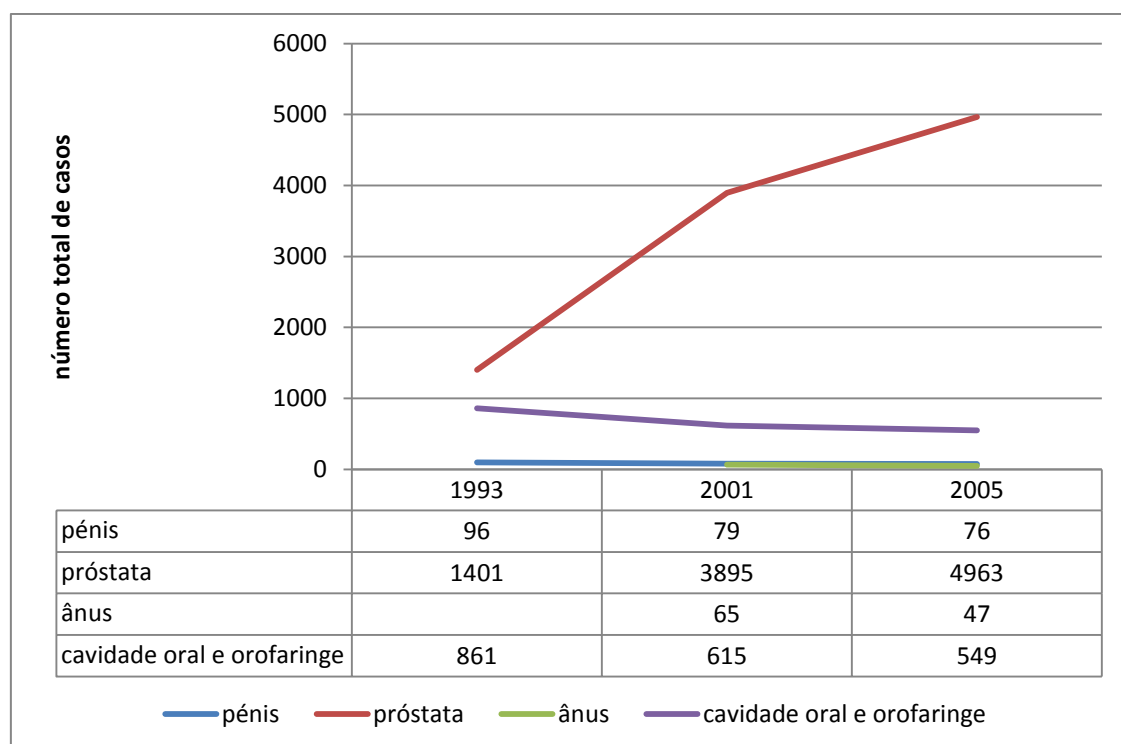


No **Gráfico 1**, que retrata a evolução da taxa de incidência padronizada nacional no sexo masculino dos diferentes tipos de tumores malignos potencialmente associados ao HPV desde 1993 a 2005, podem constatar-se as seguintes tendências:

- Um aumento significativo da incidência do carcinoma da próstata (27,51 por 100.000 em 1993 para 78,13 por 100.000 em 2005);
- Uma diminuição acentuada da incidência do cancro da cavidade oral e orofaringe (13,89 por 100.000 em 1993 para 7,93 por 100.000 em 2005);
- Uma diminuição da incidência do cancro do pénis (2,07 por 100.000 em 1993 para 1,19 por 100.000 em 2005).

No **Gráfico 2** apresenta-se o número total de casos de tumores malignos potencialmente associados à infecção por HPV. Naturalmente a evolução do número total de casos é idêntica à das taxas de incidência. No entanto, a apresentação deste número permite-nos ter a noção concreta da dimensão de novos casos de cancro por ano na população portuguesa do sexo masculino.

Gráfico 2. Número Total de Novos Casos de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV no Sexo Masculino, em Portugal



No **Gráfico 3**, que retrata a evolução da taxa de incidência padronizada nacional no sexo feminino dos diferentes tipos de tumores malignos potencialmente associados à infecção por HPV desde 1993 a 2005, podem constatar-se as seguintes tendências:

- Uma diminuição significativa da incidência do carcinoma do colo do útero (15,33 por 100.000 em 1993 para 11,26 por 100.000 em 2005);
- Uma diminuição muito acentuada da incidência do cancro da cavidade oral e orofaringe (3,43 por 100.000 em 1993 para 1,68 por 100.000 em 2005);
- Uma diminuição da incidência do cancro do ânus (1 por 100.000 em 1993 para 0,66 por 100.000 em 2005).

Da comparação entre a incidência dos diferentes tipos de carcinomas associados ao HPV nos homens e nas mulheres ressalta que, embora a incidência de carcinomas do ânus nas mulheres seja apenas ligeiramente inferior à incidência nos homens, no que aos carcinomas orais e da orofaringe diz respeito, a diferença entre a incidência no sexo feminino e no sexo masculino é abissal, com uma incidência cerca de quatro vezes maior no sexo masculino do que no sexo feminino.

Gráfico 3. Evolução da Taxa de Incidência Padronizada Nacional no Sexo Feminino de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV

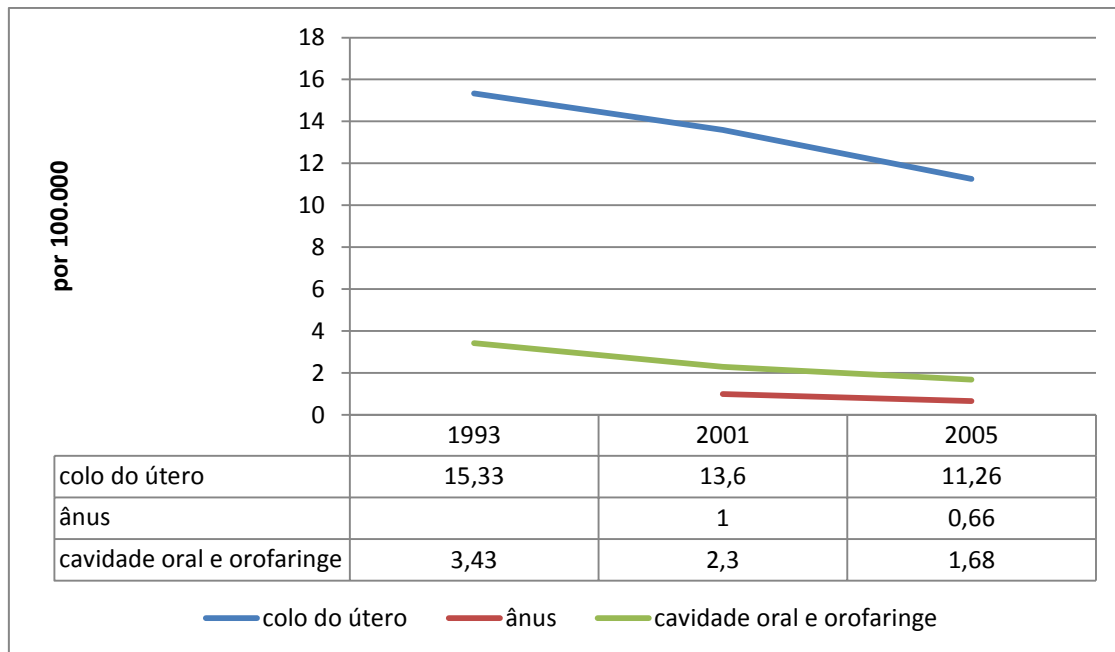
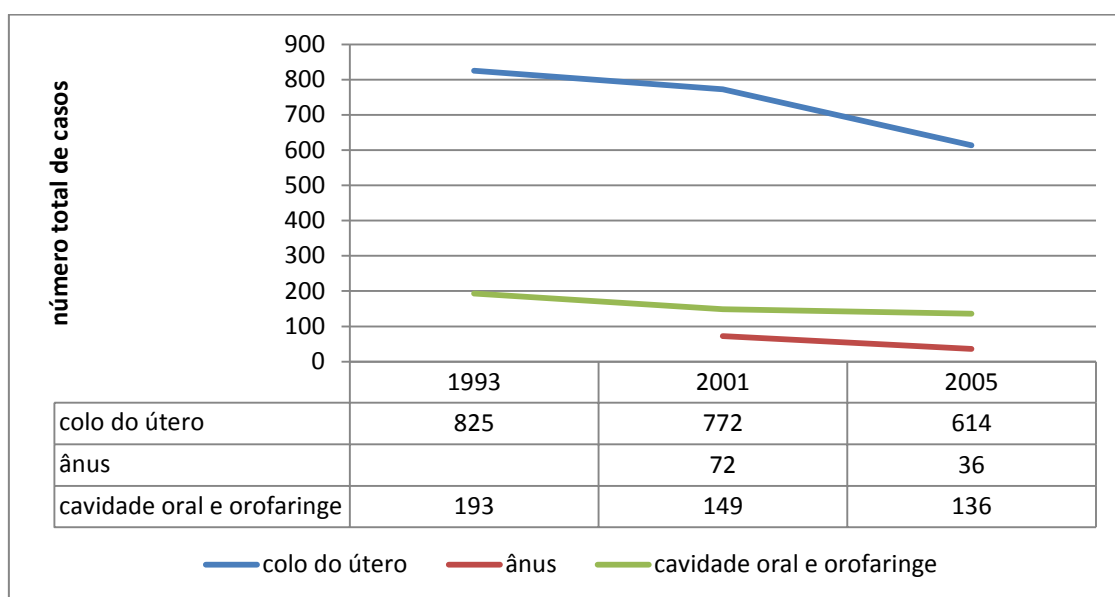


Gráfico 4. Número Total de Novos Casos de Diferentes Tipos de Tumores Malignos Potencialmente Associados à Infecção por HPV no Sexo Feminino, em Portugal



Mortalidade e Sobrevivências dos Tipos de Cancro Associados Potencialmente Associados ao HPV:

Dos tumores associados ao HPV aqueles que estão associados a maior número de mortes são, em primeiro lugar, o cancro da próstata, e, em segundo lugar, o cancro da cavidade oral e orofaringe.

O cancro da próstata representou, no período de 2000-2001, na Região do Registo Oncológico Sul, 8% da mortalidade por neoplasias malignas e a quinta causa de morte por cancro. (ROR SUL 2000 e 2001 – 10 Cancros Mais frequentes)

A mortalidade por cancro da próstata, em Portugal, cresceu 3,6% ano, entre 1988 e 1998. (Cancro em Portugal, RO Sul 2000). Esta neoplasia maligna afecta sobretudo homens idosos e foi precisamente nos indivíduos com mais e 75 anos que se registou um aumento maior da taxa de mortalidade nesse período (4,9% por ano).

As taxas de mortalidade deste cancro em Portugal são superiores às da média da União Europeia, apesar da sua incidência ser mais baixa. (Cancro em Portugal, RO Sul 2000) De acordo com alguns autores, isto poderá ser devido a uma combinação de uma taxa de sobrevivência relativamente baixa, associada a uma fraca de detecção de cancros latentes. (Pinheiro PS, 2000, RORSUL)

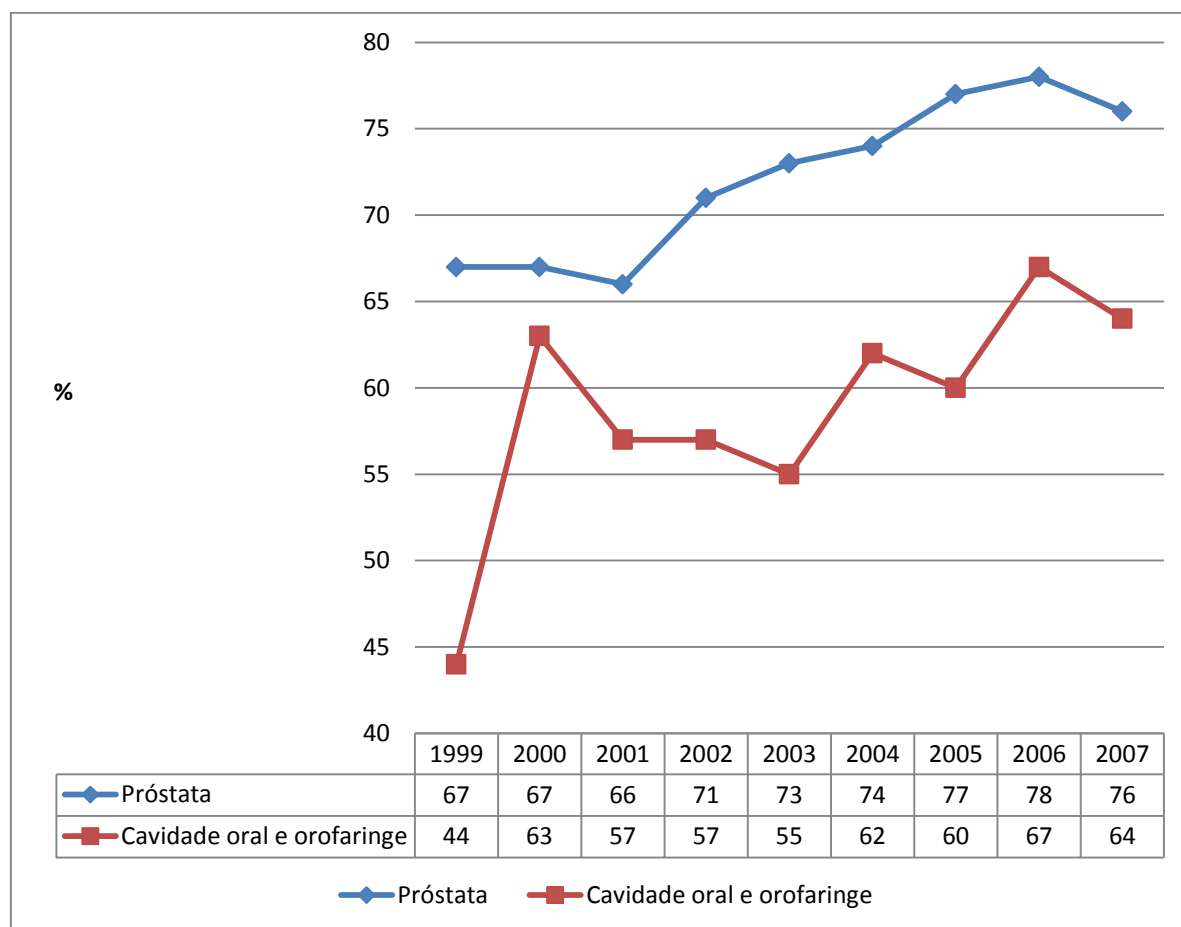
O cancro da cavidade oral e da orofaringe é também uma causa frequente de morte por cancro em Portugal, particularmente no sexo masculino. No período de 1996-1998, por exemplo, foi responsável por 9,47% das mortes por cancro em Portugal (Cancro em Portugal, RO Sul 2000).

Os cancros do pénis e do ânus e do canal anal, por serem mais raros, têm um menor impacto na mortalidade global e na mortalidade dos indivíduos do sexo masculino, em especial.

O complemento da razão entre a mortalidade e a incidência de tumores específicos é considerada um bom indicador da taxa de sobrevivência específica aos 5 anos para muitos tumores, incluindo os da próstata e da cavidade oral (Pereira e Barbosa 2009; Asadzadeh Vostakolaei, Karim-Kos et al. 2011). Desta forma, usamos a razão entre a mortalidade e a incidência dos dados disponibilizados pelo ROR Norte para efectuar uma estimativa da evolução da sobrevivência aos 5 anos no sexo masculino dos

tumores mais frequentemente associados ao HPV (**Gráfico 5**). Estes dados sugerem que as taxas sobrevivência aos 5 anos para estes dois tipos de tumores nesta região do país têm vindo a aumentar, particularmente no caso dos tumores orais.

Gráfico 5. Complemento da Razão entre a Mortalidade e a Incidência dos Tumores Mais Frequentes Associados ao HPV no Sexo Masculino na Região Norte de Portugal em percentagem



4. História da vacinação contra o HPV em Portugal

A vacinação teve um papel fundamental na Saúde Pública. (André 2003; Vaz Carneiro, Belo et al. 2011) De facto, a par da introdução da água corrente e de instalações sanitárias, a vacinação é tida como a medida que mais contribuiu para o aumento da esperança de vida e diminuição da incidência de múltiplas doenças. (André 2003; Vaz Carneiro, Belo et al. 2011) Este facto é ainda mais pertinente se tivermos em conta que a introdução de esquemas sistemáticos de vacinação em massa só foi efectuada no século passado. (Vaz Carneiro, Belo et al. 2011) A vacina contra a varíola, a primeira vacina a ser descoberta, permitiu pela primeira vez na história mundial a erradicação global de uma doença através da imunidade artificial, em 1979. (Philadelphia 2012; Saúde 2012)

Actualmente, graças a programas de vacinação, diversas doenças potencialmente letais ou causadoras de grande morbilidade, como o sarampo ou a poliomielite, poderão estar próximas de ser erradicadas. (André 2003; Vaz Carneiro, Belo et al. 2011). Estima-se que as vacinas permitam evitar a morte de pelo menos 3 milhões de crianças anualmente e que esse número poderia ser ainda superior em 2 milhões com as vacinas já existentes. (André 2003)

Nos últimos anos, assistiu-se à introdução de um novo tipo de vacinas, destinado não apenas à prevenção de doenças infecciosas agudas ou subagudas, mas também à profilaxia de infecções crónicas, de carácter mais indolente, muitas vezes associadas a um risco significativamente aumentado de progressão para neoplasias malignas. (André 2003; Vaz Carneiro, Belo et al. 2011) Dentro de este último tipo de vacinas, encontram-se as vacinas para o vírus da hepatite B e a vacina para o HPV. (André 2003; Philadelphia 2012)

Vacinas contra o HPV comercializadas em Portugal

A constatação que a infecção por alguns serótipos do HPV estava fortemente associada a tumores malignos levou ao desenvolvimento de duas vacinas para este vírus, que se encontram disponíveis comercialmente em Portugal (INFARMED 2006; INFARMED 2007).

A comparação da eficácia e da imunidade conferida por estas duas vacinas tem sido descrita pela generalidade dos autores como difícil, porque os objectivos e metodologias destas duas vacinas foram distintos logo desde a sua concepção (Vaz Carneiro, Belo et al. 2011).

A primeira vacina comercializada em Portugal foi a vacina tetravalente Gardasil®, que se encontra disponível desde Dezembro de 2006 (INFARMED 2006). Esta vacina foi desenvolvida para os serótipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Os serótipos 16 e 18 são responsáveis por 70 a 75% dos casos de carcinoma do colo do útero e por uma fracção muito significativa, ainda que difícil de determinar com exactidão dos carcinomas do pénis, enquanto que os serótipos 6 e 11 estão associados à génese de cerca de 90% dos condilomas genitais (Seto, Marra et al. 2012).

A partir de Outubro de 2007, passou a estar disponível no nosso país a vacina bivalente Cervarix®, destinada a conferir imunidade contra os serótipos 16 e 18, responsáveis, como vimos, pela maior parte dos tumores malignos do colo do útero e por uma fracção significativa dos tumores malignos do pénis (INFARMED 2007).

Estas duas vacinas são produzidas por tecnologia de DNA recombinante, que permite a produção de moléculas semelhantes a partículas do vírus HPV. Desta forma, estas vacinas não são infecciosas e não estão contra-indicadas em pessoas imunocomprometidas (DGS 2008).

Embora não se conheçam os valores mínimos de anticorpos necessários para garantir a imunidade contra os vários serótipos do HPV, sabe-se que as partículas semelhantes ao vírus das vacinas (*HPV like particles*) são altamente imunogénicas. De facto, a resposta imunitária desencadeada pelas vacinas parece ser muito superior à induzida pela infecção natural pelos próprios vírus (DGS 2008).

Existem também dúvidas relativamente à duração da protecção induzida por estas vacinas. Para isto contribui o facto dos estudos clínicos realizados pelos fabricantes terem actualmente uma duração máxima de 10 anos (Anderson 2012).

Embora as vacinas sejam particularmente eficazes contra os serótipos acima descritos, a homologia de constituição dos vários serótipos do HPV parece ser responsável por algum grau de imunidade cruzada, permitindo a estas vacinas algum grau de protecção adicional cujo impacto clínico não é ainda possível de estimar. (Brown, Kjaer et al. 2009; Paavonen, Naud et al. 2009)

A comercialização destas duas vacinas, Gardasil® e Cervarix® foi aprovada em Portugal com o intuito de prevenir as infecções por HPV, incluindo infecções persistentes, lesões intra-epiteliais de baixo grau (CIN [*Neoplasia intraepitelial do colo do útero*] 1) e lesões precursoras de cancro (CIN 2 e 3) e ainda com o intuito de prevenir o cancro do colo do útero (DGS 2008).

Acresce que a vacina tetravalente Gardasil® previne também os condilomas genitais e as lesões intra-epiteliais vulvares e vaginais de alto grau (VIN [*Neoplasia intraepitelial vulvar*] 2 e 3 e VaIN [*Neoplasia intraepitelial vaginal*] 2 e 3, respectivamente), que podem, por seu turno, ser precursoras de carcinomas de células escamosas destes órgãos (DGS 2008).

Vacinação contra o HPV no Plano Nacional de Vacinação

A vacinação para o HPV foi introduzida no Plano Nacional de Vacinação (PNV) português em 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade e para jovens com 17 anos em 2009, 2010 e 2011. (DGS 2008; DR 2008) As vacina tetravalente passou a ser recomendada num esquema posológico de 3 doses administradas intramuscularmente, não havendo necessidade de efectuar reforços (**Tabela 1**).

Tabela 1 Vacinação para o HPV no Plano Nacional de Vacinação a partir de Março de 2008. (DR 2008) in: DGS, adaptado de Circular Normativa nº 08/DT, 2005 e Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/08.

Idade	Vacina
À nascença	BCG+ VHB - 1ª dose
Aos 2 meses	DTPa - 1ª dose + VIP - 1ª dose + VHB - 2ª dose + Hib - 1ª dose
Aos 3 meses	MenC – 1ª dose
Aos 4 meses	DTPa - 2ª dose + VIP - 2ª dose + Hib - 2ª dose
Aos 5 meses	MenC – 2ª dose
Aos 6 meses	DTPa - 3ª dose + VIP - 3ª dose + VHB - 3ª dose + Hib - 3ª dose
Aos 15 meses	VASPR -1ª dose + MenC – 3ª dose
Aos 18 meses	DTPa - 4ª dose + Hib - 4ª dose
Dos 5 aos 6 anos	DTPa - 5ª dose + VIP - 4ª dose + VASPR - 2ª dose
Dos 10 aos 13 anos	Td - 1ª dose HPV – as 3 doses aos 13 anos (no sexo feminino apenas)
De 10 em 10 anos	Td - doses seguintes

Legenda: BCG = tuberculose; VHB = hepatite B; DTPa = difteria, tétano e tosse convulsa (acelular); VIP = poliomielite (inactivada); Hib = Haemophilus influenzae tipo b; MenC = meningite C; VASPR = sarampo, parotidite epidémica e rubéola; Td = tétano, difteria; HPV = vírus papiloma humano.

Segundo a monografia “Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV)” de Maio de 2008, que acompanhou a adição desta vacina ao PNV, a escolha desta idade deveu-se ao desejo de garantir a imunidade antes do início da actividade sexual, ou sejam antes da exposição ao HPV, de forma a garantir um benefício potencial máximo (DGS 2008). Um inquérito realizado pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia revelou que em Portugal 49,6% das jovens entre os 15 e os 19 anos já tinham tido actividade sexual. (Daniel e Romão ; Pedersen, Petaja et al. 2007; Cavaco, Francisca et al. 2010) Adicionalmente, vários autores reportam que aproximadamente

metade das mulheres é infectada com pelo menos um serótipo de HPV 2 a 5 anos após o início da sua vida sexual (Mount e Papillo 1999; Adams, Jasani et al. 2009).

De acordo com o documento emanado da “Reunião de Consenso Nacional: Vacinas contra o HPV” em Março de 2010, a evidência científica sugere que o risco de infecção por HPV é significativo até aos 50 anos, pelo que as mulheres sexualmente activas até essa idade e não contempladas pelo PNV vigente poderão potencialmente obter benefícios com a vacinação, mas que estes deverão ser ponderados numa perspectiva individual (Schiffman, Castle et al. 2007; Bosch, Burchell et al. 2008; Cavaco, Francisca et al. 2010; Pista, de Oliveira et al. 2011; Pista, de Oliveira et al. 2012).

A inclusão da vacinação contra o HPV nas jovens de 13 anos tinha como principal objectivo a diminuição das doenças evitáveis pelas vacinas para o HPV, especialmente o carcinoma do colo do útero (DGS 2008). Essa decisão foi fundada em dados epidemiológicos nacionais das infecções e doenças por HPV em Portugal, bem como a sua letalidade e morbilidade, a que se somou ainda o conhecimento das limitações e dificuldades num rastreio rigoroso e universal do cancro do colo do útero em Portugal (DGS 2008; Cavaco, Francisca et al. 2010). Contudo, convém frisar que nenhuma das vacinas confere protecção contra todos os serótipos oncogénicos de HPV e o efeito na população só se verificará a médio e a longo prazo (DGS 2008). Neste sentido, a continuidade e desenvolvimento dos programas de rastreio do carcinoma do colo do útero continuam a ser da maior importância. Estas estratégias são consideradas complementares, permitindo a inclusão de mulheres de várias idades, com diferentes níveis de risco e permitindo, dessa forma, potenciar os ganhos em saúde. (DGS 2008; Cavaco, Francisca et al. 2010)

5. Avaliação económica dos medicamentos

A economia tem como premissa a existência de recursos limitados e de necessidades de utilização desses recursos crescentes e potencialmente ilimitadas. Assim, a ciência económica surgiu para tentar dar resposta a este problema, propondo soluções em que os recursos existentes sejam utilizados da forma mais racional possível, para responderem ao maior número possível de necessidades.

Uma das áreas da ciência económica, designada por economia do bem-estar, dedica-se a analisar de que forma as políticas influenciam o bem-estar da sociedade. O objectivo desta área de estudo é maximizar o bem-estar social, ou seja, redistribuir e alocar recursos para que as necessidades da comunidade sejam atendidas, apesar da escassez dos mesmos. As análises económicas efectuadas nos sectores económico e social têm como referência a economia do bem-estar e, por isso, idealmente adoptam a perspectiva da sociedade em termos de resultados finais.

Um dos sectores em que as análises económicas são realizadas é o dos sistemas de saúde. Qualquer sistema de saúde moderno tem que fazer face a necessidades crescentes dos seus utilizadores, dispondo de recursos financeiros limitados. Acresce a este problema as questões económicas suscitadas pela inovação em saúde: com novos fármacos e novas tecnologias da saúde a serem criados constantemente e cada vez mais depressa, importa aos pagadores dos cuidados de saúde e decisores das políticas de saúde terem informação acerca dos novos bens de saúde (sejam medicamentos ou novas técnicas de diagnóstico e terapêutica, por exemplo) que lhes permita decidir mais racionalmente acerca da inclusão ou não desses produtos no serviço que prestam aos utilizadores do sistema de saúde.

A avaliação económica é a metodologia através da qual se identificam, medem, valorizam e comparam diferentes alternativas em função dos seus custos e consequências. A avaliação económica pode ser aplicada especificamente aos produtos farmacêuticos, numa área de estudo também conhecida por farmacoeconomia. O termo farmacoeconomia surgiu na literatura pela primeira vez no final da década de 1980, tendo sido usado inicialmente por profissionais da área farmacêutica que aplicaram a metodologia de avaliação económica a novas terapêuticas. Este termo esteve inicialmente associado à indústria farmacêutica e foi visto com desconfiança por alguns economistas na época, por considerarem a

farmacoeconomia como mercantilista e um instrumento de promoção da indústria farmacêutica (Pereira e Barbosa 2009).

No entanto, desde o início da década de 1990, alguns países como a Austrália e o Canadá viram na avaliação económica dos medicamentos um auxílio às questões que se colocavam aos decisores políticos e às administrações dos sistemas de saúde. Uma aplicação específica da farmacoeconomia desde cedo adoptada pelos governos e outros pagadores dos serviços de saúde foi a de auxílio à decisão de participação de fármacos (Pereira 2009).

Um destes países foi Portugal: em 1999 o Infarmed publicava um conjunto de orientações metodológicas a serem seguidas na realização de análises de avaliação económica dos medicamentos. No ano anterior havia sido decretada a obrigatoriedade de avaliação económica dos medicamentos ser tida em conta como instrumento de auxílio à tomada de decisão de participação de medicamentos em ambulatório. Mais recentemente, em 2006, foi publicado em Decreto-Lei a obrigatoriedade de novos fármacos demonstrarem constituir vantagem económica para poderem ser adquiridos em contexto hospitalar (Pereira 2009).

Por vantagem económica, ou internacionalmente *value for money*, entende-se a demonstração que um produto, como um novo fármaco, ou uma nova intervenção terapêutica, gera ganhos em saúde que são significativos face aos ganhos em saúde gerados pelas alternativas terapêuticas anteriormente existentes e implementadas, tendo o novo produto custos financeiros suportáveis face aos benefícios que advêm da sua utilização (Pereira 2009).

Para avaliar se um dado produto apresenta vantagem económica face às alternativas existentes, os investigadores realizam análises económicas. No âmbito da avaliação económica do medicamento, as três principais técnicas de análise utilizadas são a análise de custo-efectividade, a análise de custo-utilidade e a análise de custo-benefício. Estes três tipos de análise são denominados por análises completas por comportarem a totalidade da metodologia de avaliação económica, ou seja, a identificação, medição, valorização e comparação de diferentes alternativas terapêuticas em termos dos seus custos e consequências. Quando uma análise não obedece a todos estes requisitos, designa-se por análise parcial. Dois tipos de análise parcial realizada ao nível da avaliação económica dos medicamentos são os estudos sobre os custos da doença e os estudos de impacto orçamental (Pereira e Barbosa 2009).

5.1. Métodos de avaliação económica dos medicamentos

Avaliações económicas completas

As análises custo-benefício são avaliações económicas que comparam duas alternativas terapêuticas em termos dos seus custos e consequências. Neste tipo de análise quer os custos quer as consequências das alternativas são medidos em unidades monetárias. Uma das principais dificuldades na realização deste tipo de análises é a medição dos resultados em saúde em termos monetários. Podem ser adoptados vários métodos para converter em dinheiro os ganhos em saúde resultantes de uma intervenção terapêutica, sendo o mais utilizado a disposição para pagar (*willingness to pay*), em que os beneficiários dessa intervenção atribuem um valor máximo, em dinheiro, aos ganhos em saúde que obtiveram ou potencialmente obteriam através da mesma (Pereira e Barbosa 2009).

As análises custo-efectividade relacionam os custos e as consequências de duas alternativas terapêuticas, em função da sua efectividade. As medidas de efectividade adoptadas numa análise devem representar os ganhos em saúde gerados pelas intervenções analisadas, como anos de vida ganhos, número de dias sem sintomas da doença ou número de casos evitados. Os resultados são expressos em rácios em que se relacionam os custos de uma intervenção com a efectividade resultante da mesma, como o Rácio Custo Efectividade (RCE), ou os custos e efectividades adicionais de uma intervenção terapêutica face a outra intervenção com a mesma finalidade, como o Rácio Custo Efectividade Incremental (RCEI). Estes rácios são geralmente expressos em euros (ou dólares ou outra unidade monetária) por ano de vida ganho. Os RCEI influenciam a adopção ou não de uma intervenção. Para isso, são comparados os RCEI de diferentes intervenções ou face a um limiar a partir do qual se admite que os benefícios adicionais de uma intervenção face aos seus custos adicionais são suficientemente significativos para essa intervenção ser comportável. O limiar de custo-efectividade não é um dado oficial e varia entre países. Em Portugal, os custos adicionais que os decisores de políticas de saúde estão dispostos a pagar pelos benefícios adicionais de uma intervenção ainda se encontram em discussão (Furtado e Mateus 2009; Mateus 2009).

Nas análises custo-utilidade são igualmente calculados os custos e as consequências de uma intervenção, mas os benefícios são expressos em utilidades, isto é, na quantificação monetária das preferências dos indivíduos ou da sociedade face aos ganhos em saúde obtidos através dessa intervenção (Pereira e Barbosa 2009).

Como se obtém o valor do QALY

Um QALY (*Quality Adjusted Life Year*) ou Ano de Vida Ajustado à Qualidade é uma medida que expressa não só o número de anos vividos, salvos ou ganhos, ou seja a mortalidade, como a qualidade do estado de saúde em que esses anos são vividos, ou o grau de morbilidade devido a uma doença.

A um ano de vida vivido num estado de perfeita saúde atribui-se o valor de um QALY, enquanto que à morte se atribui o valor de zero QALY. A estados de morbilidade, atribui-se um valor entre zero e um.

A valorização de diferentes estados de saúde pode ser feita de forma directa ou de forma indirecta. Quando é feita de forma directa, são questionados indivíduos sobre o valor que atribuem a diferentes estados de saúde. O inquérito directo é feito recorrendo a escalas psicológicas ou psicométricas e é-lhes pedido que escolham entre diferentes estados de saúde ou entre diferentes acontecimentos. De forma indirecta, os diferentes estados de saúde são valorizados através de modelos multi-atributos que se referem à saúde em geral, através de índices genéricos. Estes índices são construídos a partir de questionários directos que reflectem as preferências dos inquiridos que podem ser doentes, os seus familiares, prestadores de cuidados de saúde ou a população em geral. Os resultados obtidos são depois confrontados com medidas padrão sobre os diferentes estados de saúde, bem como testados ao longo do tempo e em populações já conhecidas (Paquete, Gouveia-Pinto et al. 2009).

Devido à complexidade subjacente à valorização da qualidade de vida, muitos investigadores optam por recorrer a dados já publicados ou a obter os valores através de estimativas (Paquete, Gouveia-Pinto et al. 2009).

Quando se decide medir de raiz a qualidade de vida, a medida adoptada deve ser adequada às características da população, bem como específica para as condições de saúde e morbilidade a estudar, sendo adaptada às suas condições clínicas.

Existem ainda outras medidas de valorização da mortalidade e da morbilidade, como os Anos de Vida ajustados pela Incapacidade (*Disability Adjusted Life Years* DALY) ou os Anos Saudáveis Equivalentes (*Healthy Years Equivalente* HYE), mas os QALY são as mais utilizadas.

5.2. Estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV nas mulheres

Desde o desenvolvimento e a aprovação das vacinas contra o HPV, têm vindo a ser desenvolvidas análises económicas em que se ponderam os custos e as consequências da adopção desta vacina em vários países. Nas páginas seguintes, apresenta-se um resumo de estudos de avaliação económica da vacinação de raparigas contra o HPV. Na **Tabela 2** apresentam-se os estudos analisados.

Em 2009, foi publicado um artigo que descrevia análises de custo-efectividade e de custo-utilidade relativas à implementação da vacinação contra o HPV em raparigas de cinco países latino-americanos: Argentina, Brasil, Chile, México e Peru. Segundo os autores deste estudo, a incidência, a morbilidade e a mortalidade por cancro do colo do útero são elevadas na América Latina, esperando-se que venham a ser significativamente reduzidas após a implementação da vacinação contra o HPV nas raparigas desta região. Os cinco países incluídos no estudo variam quanto a estes indicadores, bem como quanto às suas políticas de saúde. A percentagem de mulheres que nunca fizeram um exame de rastreio do HPV e do carcinoma do colo do útero, como a citologia cervical, é elevada. Dos países estudados, o Chile foi aquele em que o rastreio do HPV mais aumentou: entre 1987 e 2003, o número de citologias cervicais realizadas aumentou 162%; e em que a mortalidade por cancro cervical diminuiu significativamente: entre 1986 e 2001 a mortalidade por cancro do colo do útero diminuiu 39% no Chile. Os autores deste estudo realizaram as análises económicas recorrendo a uma cadeia de Markov, com ciclos de um ano entre cada estado de saúde correspondente à história natural da infecção por HPV até ao desenvolvimento de cancro cervical. As intervenções alternativas comparadas pelos autores em termos de custos e consequências foram os programas de rastreio já existentes nos cinco países analisados e a adição da vacinação a estes programas. A análise custo-utilidade teve como medida de resultados os QALY (*Quality Adjusted Life Years* ou anos de vida ajustados à qualidade) ganhos e a análise custo-efectividade teve como medida de efectividade o RCEI (rácio de custo-efectividade incremental). Segundo as análises efectuadas, a adição da vacinação contra o HPV em raparigas de 12 anos aos programas de rastreio já existentes é custo-efectiva em todos os países analisados, com RCEI que variam entre \$4.576 por QALY ganho no Peru, e \$17.666 por QALY ganho no Chile. Estas análises estimaram ainda que a introdução da vacina venha a prevenir entre 235 e 761 mortes por 100.000 mulheres, no Peru e no Chile respectivamente (Colantonio, Gomez et al. 2009).

Em França, foi igualmente realizada uma análise custo-efectividade da vacinação contra o HPV em raparigas. Os autores desta análise compararam os custos e as consequências dos actuais programas de rastreio do HPV e do cancro cervical e os de se adicionar a estes programas a vacinação, em raparigas de 12 anos. O modelo utilizado foi a cadeia de Markov, em que se simulou a evolução natural da doença, desde a infecção por HPV, até ao desenvolvimento de cancro cervical. Os autores verificaram que a adição da vacinação aos programas de rastreio já existentes diminuiria a incidência, morbilidade e mortalidade por carcinoma do colo do útero, comparativamente a serem apenas realizados os rastreios. O RCEI que obtiveram com a análise foi de €9.706 por QALY ganho, concluindo que a introdução da vacinação contra o HPV em França seria uma medida custo-efectiva (Demarteau, Detournay et al. 2011).

Em 2009, outro estudo de avaliação económica da vacinação contra o HPV foi realizado para a Holanda. Os autores conduziram uma análise custo-efectividade comparando os programas de rastreio existentes neste país com os custos e as consequências da introdução da vacina bivalente contra o HPV em raparigas de 12 anos. Os autores deste estudo adoptaram a utilização da vacina bivalente, por considerarem que os HPV do tipo 16 e 18 contra os quais esta vacina confere imunidade são os que possuem maior potencial oncogénico. Como medida de efectividade adoptaram o ano de vida ganho (AVG). Utilizaram, à semelhança dos estudos anteriormente descritos, um modelo de cadeia de Markov com estádios que variavam desde a infecção por HPV, passando pelo desenvolvimento de lesões do colo do útero até ao carcinoma cervical. Como resultados obtiveram um RCEI de €22.700 por ano de vida ganho, que calcularam como correspondendo a €18.500 por QALY ganho. Os autores concluíram que a adição da vacinação pela vacina bivalente contra o HPV em raparigas holandesas de 12 anos aos programas de rastreio existentes seria uma intervenção custo-efectiva (Rogoza, Westra et al. 2009).

Nos EUA foi realizada uma análise custo-efectividade da vacinação contra o HPV em raparigas de 12 anos. Recorrendo a um modelo do tipo cadeia de Markov, os autores estimaram os custos incrementais da vacinação por QALY face às práticas de rastreio existentes. Uma particularidade desta análise foi ter tido em conta diferentes hipóteses como a inclusão ou não do efeito de imunidade de grupo, os diferentes tipos de HPV contra os quais a vacina confere imunidade e a prevenção não só do cancro do colo

do útero como de carcinomas do ânus, vagina, vulva e orofaringe. Tendo em conta estes diferentes factores, o RCEI da vacinação contra o HPV em raparigas norte-americanas estimado por este estudo variava entre \$3.906 e \$14.723 (Chesson, Ekwueme et al. 2008).

Um estudo publicado em 2008 analisou os custos e consequências da vacinação contra o HPV de raparigas de 12 anos ou mais velhas no Reino Unido. Os autores utilizaram um modelo de transmissão dinâmico que permitisse incluir os efeitos da protecção de grupo conferida pela vacinação. Foram analisadas diferentes taxas de cobertura vacinal. Como resultados obtiveram um RCEI de £22.500 por QALY ganho, ao serem vacinados 80% das raparigas de 12 anos, assumindo que a duração da protecção contra o HPV conferida pela vacina é superior a dez anos. Os autores concluíram ainda que a vacinação de raparigas até aos 18 anos também deverá ser custo-efectiva. Relativamente às duas vacinas existentes contra o HPV, os autores concluíram que a vacina bivalente, comercializada a um custo inferior, poderá ser tão custo-efectiva quanto a vacina tetravalente, embora não previna os condilomas anais e genitais. Os autores apontam para a influência da duração da imunidade adquirida através da vacinação nos resultados da efectividade da vacina e referem que este é um dos factores de maior incerteza na análise (Jit, Choi et al. 2008).

Num estudo publicado em 2009 foram analisados os custos e consequências da vacinação contra o HPV em cinco países de diferentes regiões, o Chile, a Finlândia, a Irlanda, a Polónia e Taiwan. Os autores utilizaram um modelo de cadeia de Markov e analisaram diferentes hipóteses consoante factores como diferentes cenários de cobertura vacinal e a imunidade de grupo e cruzada. Os autores concluíram que a vacinação contra o HPV é mais custo-efectiva quando é feita em raparigas mais jovens e em maior número de raparigas (Suarez, Smith et al. 2008).

Em 2009, foi publicado um estudo de revisão de artigos de avaliação da vacinação contra o HPV através de modelos matemáticos. Os autores deste estudo reviram 21 análises e observaram vários pontos em comum entre elas. Nos estudos analisados foram efectuadas análises de efectividade ou custo-efectividade da vacinação contra o HPV, tendo como alternativa os programas de rastreio actualmente existentes. Para isso, os autores dos estudos revistos recorreram a modelos de cadeias de Markov ou a modelos dinâmicos. Apesar das diferenças metodológicas entre os estudos, todos

obtiveram como resultados que a vacinação contra o HPV diminuiria a incidência da infecção por este vírus, bem como a incidência de lesões pré-cancerígenas e de cancro do colo do útero. Também em todos os estudos se estimou que a vacinação das raparigas contra o HPV seria custo-efectiva quando comparada com as intervenções de rastreio existentes. Os RCEI calculados são superiores quando o modelo utilizado é do tipo cadeia de Markov e inferiores quando se utilizam modelos dinâmicos. Em estudos feitos com modelos do tipo cadeia de Markov estáticos o RCEI variou entre \$23.00 e \$31.000 por QALY ganho, enquanto que nos estudos feitos recorrendo a modelos dinâmicos o RCEI varia entre \$3.000 e \$15.000 por QALY ganho. Os autores também incluíram na sua revisão análises de custo-efectividade da vacinação contra o HPV nos rapazes, que referiremos no próximo subcapítulo (Marra, Cloutier et al. 2009).

Tabela 2 Estudos de Avaliação Económica da Vacinação contra o HPV nas Mulheres

Autor, país, ano e título	Técnica de análise	Metodologia	Custos	Consequências	Resultados
<p>Colantonio, L.</p> <p>Argentina, Brasil, Chile, México, Peru</p> <p>2009</p> <p><i>"Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries"</i></p>	<p>Análise custo-efectividade</p>	<p>Perspectiva: Serviços de saúde</p> <p>Alternativas comparadas: Rastreio do HPV vs Vacinação + Rastreio</p> <p>Modelo: Cadeia de Markov</p>	<p>Custos médicos directos do rastreio e tratamento</p>	<p>Casos de cancro evitados; Número de mortes evitadas; QALYs ganhos.</p>	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>Argentina: \$ 5.964 Brasil: \$ 10.181 Chile: \$ 17.666 México: \$ 10.134 Peru: \$ 4.576</p>
<p>Demarteau, N.</p> <p>Bélgica</p> <p>2011</p> <p><i>"A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer"</i></p>	<p>Análise custo-efectividade</p>	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Alternativas comparadas: Rastreio do HPV vs Vacinação + Rastreio</p> <p>Modelo: Cadeia de Markov</p>	<p>Custos directos e indirectos</p>	<p>Casos de infecção evitados; casos de cancro evitados; Número de anos de vida ganhos; QALYs ganhos.</p>	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>€ 9.706</p>

Autor, país, ano e título	Técnica de análise	Metodologia	Custos	Consequências	Resultados
<p>Suarez, E.</p> <p>Chile</p> <p>2008</p> <p><i>"Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: A multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios"</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Alternativas comparadas: Rastreio do HPV vs Vacinação + Rastreio</p> <p>Modelo: Cadeia de Markov</p>	Custos médicos directos do rastreio e tratamento	Casos de cancro evitados; Número de mortes evitadas; QALYs ganhos.	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>Chile: \$ 19.685 Finlândia: € 18.431 Irlanda: € 24.799</p>
<p>Rogoza, R.M.,</p> <p>Holanda</p> <p>2009</p> <p><i>"Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: Adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands"</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Alternativas comparadas: Rastreio do HPV vs Vacinação + Rastreio</p> <p>Modelo: Cadeia de Markov</p>	Custos directos e indirectos	Casos de infecção evitados; casos de cancro evitados; Número de anos de vida ganhos; QALYs ganhos.	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>€ 22.700</p>

Autor, país, ano e título	Técnica de análise	Metodologia	Custos	Consequências	Resultados
<p>Chesson, H.W.</p> <p>Estados Unidos da América</p> <p>2008</p> <p><i>“Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the United States”</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Alternativas comparadas: Rastreio do HPV vs Vacinação + Rastreio</p> <p>Modelo: Cadeia de Markov</p>	Todos os custos médicos directos	QALYs ganhos	<p>\$3.906 a \$14.723 por QALY ganho, dependendo do modelo utilizado (cohortes ou população) e de factores como: qual a vacina utilizada, efeito de imunidade de grupo, Inclusão ou não de outros tipos de cancro para além do cancro do colo do útero.</p>
<p>Jit, M.</p> <p>Reino Unido</p> <p>2008</p> <p><i>“Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom”</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Serviço de saúde</p> <p>Alternativas comparadas: Rastreio do HPV vs Vacinação + Rastreio</p> <p>Modelo: Modelo dinâmico de transmissão</p>	Custos médicos directos	Lesões evitadas, Casos de cancro evitados QALYs ganhos	<p>£22.500 por QALY ganho</p>

5.3. Estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV nos homens

Como já foi referido, os rapazes podem ser infectados pelo HPV e esta infecção está associada a patologias e morbilidades que vão desde a papilomatose respiratória recorrente até ao cancro do pénis, ânus, alguns cancros da orofaringe e potencialmente alguns cancros de outras regiões anatómicas como o carcinoma da próstata. Para além disso, os rapazes infectados podem transmitir a infecção por HPV aos seus parceiros sexuais.

Com a aprovação da utilização da vacina para o HPV pela *Foods and Drugs Administration* (FDA) nos EUA, em 2009, começou-se a considerar os benefícios adicionais face aos custos adicionais obtidos através da vacinação dos rapazes. Na **Tabela 3** encontram-se esquematizadas os estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV em rapazes.

Para a população norte-americana, foram realizadas três análises custo-efectividade que comparavam a vacinação apenas das raparigas com a vacinação de raparigas e rapazes contra o HPV. No estudo publicado por Kim et al. em 2009, o RCEI calculado ascendia a \$290.290 por QALY ganho. No estudo publicado por Chesson et al. em 2011, o RCEI variava entre os \$23.600 e os \$184.300, dependendo da cobertura vacinal das raparigas, 20% e 75% respectivamente. Nos EUA uma intervenção de saúde é considerada custo-efectiva se provar ter um RCEI inferior a \$50.000. Apenas numa das análises efectuadas, por Elbasha et al., publicada em 2010, o RCEI era inferior a este valor. Os autores calcularam que a vacinação dos rapazes contra o HPV por comparação à vacinação apenas das raparigas teria um RCEI \$25.700, se se considerarem todas as doenças associadas ao HPV e de \$69.000, se só se considerarem as indicações actuais da vacina. No entanto, dois dos autores deste estudo, os Drs. Elbasha e Dasbach, trabalham para a Merck & Co., Inc., que desenvolveu e comercializa a vacina tetravalente contra o HPV, GARDASIL® (Kim e Goldie 2009; Elbasha e Dasbach 2010; Chesson, Ekwueme et al. 2011).

Para a população brasileira, foi realizada uma análise custo-efectividade da vacinação adicional dos rapazes contra o HPV face à vacinação apenas das raparigas e o custo calculado por ano de vida salvo através da vacinação contra o HPV era entre quatro a nove vezes superior na vacinação de ambos os sexos do que na vacinação apenas das raparigas. Mais uma vez, a efectividade da vacinação dos rapazes era inversamente proporcional à percentagem de raparigas vacinadas (Kim, Andres-Beck et al. 2007).

Tabela 3 Estudos de Avaliação Económica da Vacinação contra o HPV nos Homens

Autor, país, ano e título	Técnica de análise	Metodologia	Custos	Consequências	Resultados
<p>Chesson, H.W.</p> <p>Estados Unidos da América</p> <p>2011</p> <p><i>“The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States”</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Comparador: Vacinação apenas de raparigas</p> <p>Modelo: Modelo de transmissão dinâmico simplificado</p>	<p>Custos directos com a vacinação;</p> <p>Custos directos relacionados com a infecção por HPV.</p>	QALY ganho	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>\$23.600 se 20% das raparigas estiverem vacinadas;</p> <p>\$184.300, se 75% das raparigas estiverem vacinadas.</p>
<p>Elbasha, E.H.</p> <p>Estados Unidos da América</p> <p>2010</p> <p><i>“Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States”</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Comparador: Vacinação de raparigas e mulheres entre os 9 e os 26 anos de idade.</p> <p>Modelo: Modelos matemáticos populacionais</p>	<p>Custos médicos directos relacionados com a infecção por HPV;</p> <p>Custos com a vacinação.</p>	<p>Lesões evitadas,</p> <p>Casos de cancro evitados</p> <p>QALY ganho</p>	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>\$25.700, se se considerarem todas as doenças associadas ao HPV;</p> <p>\$69.000, se só se considerarem as indicações actuais da vacina.</p> <p>Observações: Os Drs. Elbasha e Dasbach, co-autores do estudo, trabalham para a Merck & Co., Inc., que desenvolveu e comercializa a vacina tetravalente contra o HPV, GARDASIL®.</p>

Autor, país, ano e título	Técnica de análise	Metodologia	Custos	Consequências	Resultados
<p>Kim, J.J.</p> <p>Estados Unidos da América</p> <p>2009</p> <p><i>"Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States"</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Comparador: Vacinação apenas de raparigas</p> <p>Modelo: Modelo de transmissão dinâmico</p>	Custos médicos directos	QALY ganhos	<p>RCEI por QALY ganho</p> <p>\$290.290</p>
<p>Kim, J.J.</p> <p>A análise foi feita para a população do Brasil</p> <p>2007</p> <p><i>"The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting"</i></p>	Análise custo-efectividade	<p>Perspectiva: Sociedade</p> <p>Comparador: Vacinação apenas de raparigas</p> <p>Modelo: Modelo de transmissão dinâmico</p>	Custos médicos directo	Ano de vida salvo YLS <i>year of life saved</i>	<p>Custo por YLS</p> <p>Para a vacinação dos rapazes: \$ 810 a 18.650, dependendo da percentagem de raparigas vacinadas.</p> <p>Para a vacinação das raparigas: <\$200</p>

6. Estimativa dos custos da vacinação dos rapazes contra o HPV

Com base nas projecções do Instituto Nacional de Estatística (INE) para a população residente em Portugal nos próximos 20 anos, seleccionou-se a coorte de rapazes de 13 anos e foi feita uma estimativa dos custos com a vacinação contra o HPV em Portugal para este período.

Por não se ter conseguido obter o valor de venda da vacina ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), foram tidos em conta dois cenários diferentes: um em que o preço da vacina ao SNS é 50% do preço de venda ao público e o outro em que é 25%.

O preço de venda ao público é actualmente de 123,4 euros, sendo necessárias três inoculações.

Relativamente à taxa de cobertura vacinal foram estimados os custos em dois cenários diferentes: 90% e 70% do total de rapazes de 13 anos residentes em Portugal vacinados.

Como resultados, obteve-se um custo com a vacinação dos rapazes contra o HPV nos próximos 20 anos que varia entre € 181.846.979 e € 90.923.489.

Os resultados são apresentados abaixo na **Tabela 4**.

Tabela 4 Estimativa dos Custos da Vacinação dos rapazes contra o HPV em Portugal durante 20 anos

Ano	C1	C2	C3	C4
2013	9704200,7	7547711,6	5391222,6	4852100
2014	9503792,9	7391838,9	5279885	4751896
2015	9795825,2	7618975,1	5442125,1	4897913
2016	10005729	7782233,3	5558738,1	5002864
2017	9868291,8	7675338,1	5482384,4	4934146
2018	9572594,6	7445351,3	5318108,1	4786297
2019	9701035,5	7545249,8	5389464,2	4850518
2020	9306716,9	7238557,6	5170398,3	4653358
2021	9070658,9	7054956,9	5039255	4535329
2022	9106808,9	7083073,6	5059338,3	4553404
2023	9054666,3	7042518,2	5030370,2	4527333
2024	8986697,6	6989653,7	4992609,8	4493349
2025	8904068,9	6925386,9	4946705	4452034
2026	8805614,2	6848811,1	4892007,9	4402807
2027	8694831,9	6762647	4830462,2	4347416
2028	8578218,9	6671948	4765677,2	4289109
2029	8460106,6	6580082,9	4700059,2	4230053
2030	8345825,8	6491197,9	4636569,9	4172913
2031	8238708,5	6407884,4	4577060,3	4119354
2032	8142586	6333122,5	4523658,9	4071293
Total (euros)	181846979	141436539	101026099	90923489

Legenda:
C1: 90% dos rapazes; custo 50% do P.V.P.
C2: 70% dos rapazes; custo 50% do P.V.P.
C3: 90% dos rapazes; custo 25% do P.V.P.
C4: 70% dos rapazes; custo 25% do P.V.P.

7. Devem os rapazes ser vacinados contra o HPV?

A vacinação contra o HPV é contestada por inúmeros motivos. Mesmo em relação à vacinação apenas das raparigas contra este tipo de vírus e à prevenção apenas dos tumores malignos do colo do útero, existem reservas e dúvidas acerca da eficácia das actuais vacinas a longo prazo. Actualmente as raparigas são vacinadas com três inoculações da vacina, todas realizadas no mesmo ano. Não existem dados que permitam afirmar com certeza qual o tempo de duração da imunidade conferida através destas três inoculações.

Embora as vacinas comercializadas em Portugal sejam eficazes contra os serótipos oncogénicos mais prevalentes e contra os serótipos mais frequentemente associados aos condilomas genitais no caso da vacina tetravalente (a única que faz parte do PNV), estes serótipos estão longe de representar uma parte significativa dos mais de 200 serótipos conhecidos de HPV. Em situações análogas, foram registados, com outros vírus, fenómenos de pressão selectiva que determinaram uma maior frequência dos serótipos não cobertos pelas vacinas existentes (McLean 1998).

Neste sentido, é possível que as vacinas existentes possam tornar-se menos eficazes na prevenção dos tumores malignos associados ao HPV ou na profilaxia dos condilomas genitais. Acresce que os restantes serótipos, sendo mais frequentes, poderão acumular neomutações que, em teoria, os poderão investir de maior potencial oncogénico e/ou infeccioso. Desta forma, a longo prazo, as vacinas actualmente existentes não só poderão deixar de ser úteis, como poderão mesmo tornar-se deletérias a médio e longo prazo. Contudo, estas considerações feitas com base na experiência de vacinação contra outros micro-organismos carecem, obviamente, de ser confirmadas ou infirmadas para os vírus HPV por estudos ulteriores (Gandon, Mackinnon et al. 2003; Day, Galvani et al. 2008; Williams e Day 2008).

Alguns grupos argumentam que existem reservas morais à vacinação contra um vírus de transmissão sexual. Por exemplo, nos sectores mais conservadores da sociedade norte-americana, a vacinação contra o HPV suscitou um debate aceso, devido ao receio de se estar a promover a sexualidade precoce e descomprometida.

A vacinação ou não dos rapazes contra o HPV tem igualmente suscitado debates éticos e morais. De facto, apesar de raro, o cancro do pénis apresenta consequências psicológicas e emocionais devastadoras para os homens em que ocorre, sendo para além disso tumor maligno com elevada mortalidade associada. Por se tratar de uma

região anatómica com uma forte carga simbólica e emocional associada, para além das funções anatomofisiológicas do pénis, a possibilidade de prevenção deste tipo de tumor através da vacinação contra o HPV nos rapazes é mais valorizada.

Do ponto de vista económico, os estudos de custo-efectividade da vacinação contra o HPV nos rapazes têm demonstrado que esta está fortemente ligada à cobertura vacinal das raparigas. Quanto maior for o número de raparigas vacinadas, maiores são os custos adicionais da vacinação dos rapazes face aos benefícios adicionais gerados. A imunização de parte da população garante uma menor eficácia na transmissão da doença, diminuindo a sua incidência e prevalência, sendo este efeito designado de “*herd effect*” ou “imunização comunitária”. A prevenção da patologia associada ao HPV através da vacinação do sexo feminino garante, assim, a diminuição da prevalência dos serótipos imunizados na população em geral. De facto, vai impedir a infecção das raparigas e mulheres vacinadas, diminuir a taxa de infecção nos indivíduos do sexo masculino e em parte das raparigas e mulheres não vacinadas, por estas terem menor probabilidade de ter sexo com um indivíduo do sexo masculino infectado. O benefício adicional de vacinar os indivíduos do sexo masculino é significativamente menor, particularmente, numa situação de elevada cobertura vacinal no sexo feminino. Se se conseguir aumentar suficientemente a percentagem de raparigas vacinadas, a vacinação dos rapazes não só não apresenta benefícios adicionais que justifiquem os seus custos adicionais, como em teoria deixa de ser necessária para os rapazes heterossexuais.

Em Portugal, a vacinação contra o HPV nas raparigas faz parte do PNV, motivo pelo qual a cobertura vacinal nesta população tende a ser muito elevada. Ao contrário do que se passa em países como os Estados Unidos ou a França, em que a percentagem de raparigas vacinadas é diminuta, em Portugal a cobertura da vacinação nas raparigas contra o HPV é suficientemente alta para que a implementação da vacinação nos rapazes não resulte em benefícios adicionais que justifiquem os custos adicionais desta intervenção.

Embora não existam até ao momento estudos de avaliação económica relativamente à vacinação contra o HPV nos rapazes em Portugal, todos os estudos semelhantes efectuados noutros países até ao momento, sugerem que esta medida preventiva não será custo-efectiva. Tanto quanto conseguimos determinar, a única excepção na literatura diz respeito a uma análise custo-efectividade realizada nos Estados Unidos, em que dois dos autores trabalham para o laboratório que desenvolveu e comercializa essa vacina nesse país. A grande diferença deste estudo, relativamente aos

homólogos na literatura é um maior valor atribuído aos ganhos em saúde conseguidos através da vacinação, bem como uma inclusão de um leque mais alargado de patologias associadas à infecção por HPV.

Assim, a pressão para que os rapazes sejam incluídos nos programas de vacinação contra o HPV parece vir sobretudo de grupos ligados à indústria farmacêutica ou ser suscitada pela preocupação relativa ao grupo de homens que têm sexo com outros homens.

Como vimos, do ponto de vista económico, o alargamento da vacinação contra o HPV aos rapazes não é uma medida efectiva, tendo em conta as actuais indicações da vacina.

À medida que a relação entre a infecção pelos vírus HPV e outros tipos de cancro que não apenas o do colo do útero vai sendo estudada, sobretudo os carcinomas da orofaringe, poder-se-ão alargar as indicações das vacinas contra estes vírus.

A relação entre a infecção por HPV e o carcinoma do colo do útero foi estudada a partir do final da década de 70 do século passado pelo médico alemão Harald zur Hausen, a quem viria a ser atribuído o Prémio Nobel da Medicina, em 2008, pela descoberta da relação causal entre a infecção por HPV e o desenvolvimento do carcinoma do colo do útero.

À data da descoberta da vacina contra o HPV, o cancro do colo do útero era o segundo tipo de cancro mais comum nas mulheres, apenas precedido pelo cancro da mama.

Nos homens, a infecção por HPV é considerada um factor de risco no desenvolvimento de carcinoma do ânus, particularmente a variante espinocelular, e carcinomas do pénis. Estas doenças são potencialmente incapacitantes ou mesmo causadoras de morte, mas são muito raras. A infecção por HPV parece igualmente estar associada a uma parte dos tumores da orofaringe, tumores que são mais frequentes. Existem ainda estudos que associam a infecção por HPV a cancros de grande impacto epidemiológico como os carcinomas da próstata. No entanto, em nenhum dos cancros mais comuns no homem, existe uma relação inequivocamente estabelecida com a infecção por HPV, ao contrário do que ocorre com o carcinoma do colo do útero nas mulheres. A explicação deste facto residirá provavelmente no facto do risco relativo de um indivíduo do sexo masculino infectado por um serótipo oncogénico do HPV desenvolver um dos tumores acima citados ser muito inferior ao

risco relativo de uma mulher infectada por esses serotipos de HPV desenvolver um carcinoma do colo do útero.

Na população portuguesa verifica-se uma diminuição significativa da incidência de tumores da cavidade oral e orofaringe em ambos os sexos e mais ligeira dos tumores do ânus e pénis. De facto, dos tumores analisados potencialmente associados à infecção por HPV, os carcinomas malignos da próstata são os únicos cuja incidência tem vindo a aumentar, segundo os dados dos registos oncológicos nacionais. Mas os carcinomas da próstata são precisamente aqueles em que a associação com a infecção por HPV é mais fraca, menos consensual e está mais longe de se encontrar estabelecida.

Para além disso, os mecanismos de oncogénese associada ao HPV em todos os outros tumores que não o do colo do útero, ainda não estão claramente estabelecidos. Desta forma, ainda não se encontram preenchidos os critérios de causalidade de Bradford-Hills para esses tumores (força de associação, consistência, especificidade, relação temporal, relação dose-resposta, plausibilidade, reversibilidade, coerência e analogia).

Por este motivo, é difícil determinar com certeza os benefícios da prevenção contra as infecções por HPV nos indivíduos do sexo masculino.

Acresce a este problema o facto de a vacinação contra o HPV ser uma intervenção onerosa e o facto bem conhecido de neste momento se viver um período de contenção e ajustes orçamentais no nosso país, devido à necessidade de corresponder às exigências impostas pelo Programa de Ajuda Externa a Portugal, bem como de controlar o défice excessivo das contas públicas, nomeadamente do sector da saúde.

Aos decisores de políticas de saúde cabe a difícil tarefa de decidir como afectar os recursos públicos para que os ganhos em saúde sejam os maiores possíveis para o maior número possível de pessoas.

Tendo em conta as actuais indicações das vacinas existentes contra o HPV, o alargamento da vacinação aos rapazes consumiria demasiados recursos públicos face aos benefícios adicionais gerados por esta medida.

Sendo o HPV um vírus de transmissão sexual, a forma de prevenção primária desta infecção alternativa à vacinação seria a promoção da prevenção da generalidade das infecções sexualmente transmissíveis.

Os recursos que teriam que ser despendidos com a vacinação contra o HPV nos rapazes poderiam ser atribuídos a programas de prevenção de doenças de transmissão sexual.

À medida que for sendo estabelecido o risco atribuível à infecção por HPV na carcinogénese de outros tipos de tumores é de prever que a controvérsia em torno da vacinação contra o HPV nos homens aumente.

Ao serem considerados dados epidemiológicos destes tipos de tumores, numa percentagem ainda por estabelecer, em avaliações económicas da vacinação contra o HPV, os RCEI gerados diminuirão face aos calculados para as actuais indicações da vacina.

Se o preço por dose da vacina diminuir, os custos adicionais gerados pela vacinação dos rapazes também serão menores.

E será ainda preciso lidar com a opinião pública que poderá não compreender o motivo pelo qual metade da população não é vacinada contra um tipo de vírus para o qual existem vacinas eficazes e que poderá estar associado à etiologia de tumores malignos.

Será ainda necessário proteger contra as infecções por HPV o grupo populacional que se encontra excluído da protecção conferida pelo actual esquema de vacinação: os homossexuais masculinos.

A preocupação acerca da protecção contra os vírus HPV da população de homossexuais masculinos é uma questão que tem sido levantada por diversos autores na literatura. No entanto, a eventual vacinação deste grupo populacional coloca pelo menos uma importante dúvida de ordem prática: as vacinas contra o HPV estão indicadas para uma idade que deverá ser antes do início da actividade sexual. Embora exista a possibilidade, já colocada para a vacinação no sexo feminino, de a vacinação se fazer mais tarde na adolescência ou até mesmo na idade adulta, facilmente se compreende que, após o início da actividade sexual e o contacto com parceiros potencialmente infectados com HPV, a probabilidade de a vacina administrada ser eficaz na protecção contra os serótipos de HPV para os quais confere imunidade é menor, uma vez que a infecção poderá já ter sido contraída. Assim, uma vez que a orientação sexual não se encontra facilmente determinada nas idades para as quais a vacinação está indicada e em que é manifestamente mais eficaz, os 12 ou 13 anos, havendo autores que recomendam que seja feita ainda mais cedo, desde os 9 anos de

idade, como poderão ser vacinados eficazmente os homossexuais masculinos? Trata-se de uma desvantagem clara para este grupo populacional e não facilmente solúvel.

Existe pelo menos outra dúvida que se coloca em termos de igualdade e equidade de acesso à imunidade contra os vírus HPV conferida pelas vacinas através do actual esquema de vacinação, ao cobrir apenas a população do sexo feminino. Existem inúmeros relatos, quer em Portugal quer noutros países, de raparigas que foram vacinadas contra o HPV antes da inclusão desta vacina dos programas de vacinação nacionais. Ao ser conhecida a possibilidade de prevenção do carcinoma do colo do útero através da vacinação e ao serem comercializadas vacinas para este fim, alguns agregados familiares decidiram vacinar as suas filhas adolescentes contra estes vírus, assumindo os custos da vacinação a título particular. À medida que for sendo estudada e conhecida a associação entre a infecção por vírus HPV e outros tipos de carcinomas, algumas famílias poderão ter a mesma preocupação relativamente aos seus filhos do sexo masculino. Assim sendo, poder-se-á criar uma nova situação de desigualdade em que os rapazes cujas famílias possam suportar os custos da vacinação seriam vacinados e os restantes não.

A questão de alargar ou não a vacinação contra o HPV aos rapazes, sabendo-se que este tipo de vírus poderá ser em parte responsável por outros tipos de carcinomas que não apenas o do colo do útero, não seria de difícil resposta, se os recursos disponíveis não fossem escassos. Trata-se, no entanto, de uma intervenção onerosa que não gera, à luz do conhecimento actual, ganhos em saúde adicionais que justifiquem os custos económicos adicionais que geraria.

Adicionalmente, os recursos económicos que seria necessário despendar para vacinar os rapazes contra o HPV poderiam ser utilizados na prevenção e tratamento quer de diversos tipos de cancro, quer de doenças de transmissão sexual, nomeadamente através de programas de prevenção primária, secundária e terciária destas doenças e de promoção de práticas de protecção da saúde. Desta forma, com os mesmos recursos poder-se-iam gerar mais ganhos em saúde prevenindo e tratando um maior leque de patologias com uma maior expressão epidemiológica e maior e mais premente impacto na saúde da população portuguesa.

8. Conclusões

Com a elaboração do presente trabalho pudemos constatar que a infecção por vírus do tipo HPV está implicada na carcinogénese de outros tipos de tumores que não o carcinoma do colo do útero. De entre os carcinomas associados à infecção por HPV destacam-se os do pénis, ânus, cavidade oral e orofaringe, cuja associação é consensualmente referida num número significativo de publicações. A associação entre a infecção por HPV e outros tipos de tumores para além dos atrás referidos, entre eles os carcinomas da próstata não foi ainda inequivocamente estabelecida.

O risco atribuível à infecção por HPV em carcinomas do pénis, ânus, cavidade oral e orofaringe não está consensualmente determinado, provavelmente por ser bastante inferior ao do carcinoma do colo do útero.

Na população portuguesa os tumores malignos do pénis e do ânus são muito raros e a sua incidência tem vindo ligeiramente a diminuir.

Os carcinomas da cavidade oral e da orofaringe são relativamente comuns na população portuguesa e apresentam uma incidência cerca de quatro vezes maior no sexo masculino do que no sexo feminino; em ambos os sexos a incidência deste tipo de tumores tem vindo a diminuir de forma significativa e, paralelamente, a sobrevivência tem vindo a aumentar.

Até ao momento, não foram realizados estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV em indivíduos do sexo masculino em Portugal. Todos os estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV encontrados sugerem que a vacinação é uma intervenção custo-efectiva na população do sexo feminino, mas que no sexo masculino os benefícios adicionais gerados não justificam os custos adicionais requeridos. A única exceção encontrada trata-se um estudo que tem como autores dois trabalhadores da empresa que desenvolveu e comercializa a vacina tetravalente contra o HPV nos Estados Unidos da América.

A vacinação dos rapazes contra o HPV em Portugal teria um custo mínimo estimado de mais de 4 milhões de euros ao ano, podendo chegar aos mais de 9 milhões de euros ao ano, dependendo da cobertura vacinal e preço de venda da vacina ao Estado.

9. Referências Bibliográficas

- Adams, M.; Jasani, B. e Fiander, A. (2009). "Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age." Vaccine 27(25-26): 3391-3394.
- Anderson, L. A. (2012). "Prophylactic human papillomavirus vaccines: past, present and future." Pathology 44(1): 1-6.
- André, F. E. (2003). "Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises." Vaccine 21(7-8): 593-595.
- Antonsson, A.; Nancarrow, D. J.; Brown, I. S.; Green, A. C.; Drew, P. A. ; Watson, D. I.; Hayward, N. K. e Whiteman, D. C. (2010). "High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(8): 2080-2087.
- Asadzadeh Vostakolaei, F.; Karim-Kos, H. E. ; Janssen-Heijnen, M. L. ; Visser, O. ; Verbeek, A. L. e Kiemeny, L. A. (2011). "The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival." Eur J Public Health 21(5): 573-577.
- Banura, C. ; Mirembe, F. M.; Katahoire, A. R.; Namujju, P. B. ; Mbonye, A. K. eWabwire, F. M. (2011). "Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: A systematic review." Infect Agent Cancer 6(1): 11.
- Black, A. e Berg, C. D. (2012). "Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer in Older Men in the United States of America." Gerontology.
- Bosch, F. X.; Burchell, A. N.; Schiffman, M.; Giuliano, A. R.; De Sanjose, S.; Bruni, L.; Tortolero-Luna, G.; Kjaer, S. K. e Munoz, N. (2008). "Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia." Vaccine 26 Suppl 10: K1-16.
- Boyle, P. e Ferlay, J. (2005). "Cancer incidence and mortality in Europe, 2004." Ann Oncol 16(3): 481-488.
- Brown, D. R.; Kjaer, S. K; Sigurdsson, K.; Iversen, O. E.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C. M.; Perez, G.; Koutsky, L. A.; Tay, E. H.; Garcia, P.; Ault, K. A.; Garland, S. M.; Leodolter, S.; Olsson, S. E.; Tang, G. W.; Ferris, D. G.; Paavonen, J.; Steben, M.; Bosch, F. X.; Dillner, J. (2009). "The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years." J Infect Dis 199(7): 926-935.

- Cavaco, A.; Francisca, A.; Henriques, A.; Matos, A.; Pista, A.; Freire-De-Oliveira, C.; Marques, C.; Bicho, C.; Silva, D.; Mota, F.; Solheiro, H.; Nabais, H.; Sousa, H.; Belo, J.; Borrego, J.; Maria-Moutinho, J.; Martinez-De-Oliveira, J.; Barros, M.; Valente, P.; Vieira-De-Castro, P. et al. (2010). Vacinas contra o HPV: Reunião de Consenso Nacional. Cascais: 1-27.
- Chesson, H. W.; Ekwueme, D. U.; Saraiya, M.; Dunne, E. F. e Markowitz, L. E. (2011). "The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States." Vaccine 29(46): 8443-8450.
- Chesson, H. W.; Ekwueme, D. U.; Saraiya, M.; Dunne, E. F. e Markowitz, L. E. (2008). "Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States." Emerg Infect Dis 14(2): 244-251.
- Colantonio, L.; Gomez, J. A.; Demarteau, N.; Standaert, B.; Pichon-Riviere, A. e Augustovski, F. (2009). "Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries." Vaccine 27(40): 5519-5529.
- Colli, J. L. e Amling, C. L. (2008). "Prostate cancer mortality rates compared to urologist population densities and prostate-specific antigen screening levels on a state-by-state basis in the United States of America." Prostate Cancer Prostatic Dis 11(3): 247-251.
- Daniel, P. e Romão, F. "Avaliação das praticas contraceptivas das mulheres em Portugal." 2012, from www.spginecologia.pt.
- Day, T.; Galvani, A.; Struchiner, C. e Gumel, A. (2008). "The evolutionary consequences of vaccination." Vaccine 26 Suppl 3: C1-3.
- Deem, S.; Keane, T.; Bhavsar, R.; El-Zawahary, A. e Savage, S. (2011). "Contemporary diagnosis and management of squamous cell carcinoma (SCC) of the penis." BJU Int 108(9): 1378-1392.
- Demarteau, N.; Detournay, B.; Tehard, B.; El Hasnaoui, A. e Standaert, B. (2011). "A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer." Int J Public Health 56(2): 153-162.
- Direcção Geral da Saúde (2008). Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). Lisboa, Portugal, Comissão Técnica de Vacinação- Direcção Geral da Saúde.
- Diário da República (2008). Despacho Ministerial n.º 8378/2008, Diário da República. 57.
- Elbasha, E. H. e Dasbach, E. J. (2010). "Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States." Vaccine 28(42): 6858-6867.
- Feller, L.; Khammissa, R. A.; Wood, N. H. e Lemmer, J. (2009). "Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV." Infect Agent Cancer 4: 16.

- Ferlay, J.; Autier, P.; Boniol, M.; Heanue, M.; Colombet, M. e Boyle, P. (2007). "Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006." Ann Oncol 18(3): 581-592.
- Ferlay, J.; Parkin, D. M. e Steliarova-Foucher, E. (2010). "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008." Eur J Cancer 46(4): 765-781.
- Feuer, E. J.; Merrill, R. M. e Hankey, B. F. (1999). "Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality." J Natl Cancer Inst 91(12): 1025-1032.
- Furtado, T. e Mateus, C. (2009). "Análise de custo-efetividade." PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua: 33-43.
- Gandon, S.; Mackinnon, M.; Nee, S. e Read, A. (2003). "Imperfect vaccination: some epidemiological and evolutionary consequences." Proc Biol Sci 270(1520): 1129-1136.
- Herrington, C. S. (1995). "Human papillomaviruses (HPV) in gynaecological cytology: from molecular biology to clinical testing." Cytopathology 6(3): 176-189.
- Infarmed (2006). Resumo das Características do Medicamento - Gardasil®. Aprovado pelo INFARMED em 20 Setembro de 2006.
- Infarmed (2007). "Resumo das Características do Medicamento - Cervarix®. Aprovado pelo INFARMED em 20/09/2007."
- Jit, M.; Choi, Y. H. e Edmunds, W. J. (2008). "Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom." BMJ 337: a769.
- Karim-Kos, H. E.; De Vries, E.; Soerjomataram, I.; Lemmens, V. ; Siesling, S. e Coebergh, J. W. (2008). "Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s." Eur J Cancer 44(10): 1345-1389.
- Kim, J. J. (2011). "Focus on research: weighing the benefits and costs of HPV vaccination of young men." N Engl J Med 364(5): 393-395.
- Kim, J. J. (2011). "The role of cost-effectiveness in U.S. vaccination policy." N Engl J Med 365(19): 1760-1761.
- Kim, J. J.; Andres-Beck, B. e Goldie, S. J. (2007). "The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting." Br J Cancer 97(9): 1322-1328.
- Kim, J. J. e Goldie, S. J. (2009). "Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States." BMJ 339: b3884.
- Koshiol, J.; Wei, W. Q.; Kreimer, A. R.; Ren, J. S. ; Gravitt, P. ; Chen, W. ; Kim, E. ; Abnet, C. C.; Zhang, Y.; Kamangar, F.; Lin, D. M.; Wang, G. Q.; Roth, M. J.; Dong, Z. W.; Taylor,

- P. R.; Qiao, Y. L. e Dawsey, S. M. (2010). "The gastric cardia is not a target for human papillomavirus-induced carcinogenesis." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(4): 1137-1139.
- Lawindy, S. M.; Rodriguez, A. R.; Horenblas, S. e Spiess, P. E. (2011). "Current and future strategies in the diagnosis and management of penile cancer." Adv Urol 2011: 593751.
- Lin, Y.; Mao, Q.; Zheng, X.; Yang, K.; Chen, H.; Zhou, C. e Xie, L. (2011). "Human papillomavirus 16 or 18 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis." Ir J Med Sci 180(2): 497-503.
- Marra, F., Cloutier, K.; Oteng, B.; Marra, C. e Ogilvie, G. (2009). "Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review." Pharmacoeconomics 27(2): 127-147.
- Martinez-Fierro, M. L.; Leach, R. J.; Gomez-Guerra, L. S.; Garza-Guajardo, R.; Johnson-Pais, T.; Beuten, J.; Morales-Rodriguez, I. B.; Hernandez-Ordonez, M. A.; Calderon-Cardenas, G.; Ortiz-Lopez, R.; Rivas-Estilla, A. M.; Ancer-Rodriguez, J. e Rojas-Martinez, A. (2010). "Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer." BMC Cancer 10: 326.
- Mateus, C. (2009). "Medicação e valorização dos custos." PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua: 21-32.
- McClean, A.R. (1998). "Vaccines and their impact on the control of disease." British Medical Bulletin 54(3): 545-556.
- Miller, C. S. e Johnstone, B. M. (2001). "Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 91(6): 622-635.
- Mount, S. L. e Papillo, J. L. (1999). "A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England." Pediatrics 103(3): 539-545.
- OCDE (2008). Health at a Glance 2008: OECD Indicators.
- OCDE (2011). Health at a Glance 2011: OECD Indicators.
- Ondrusova, M., Muzik, J.; Kliment, J.; Gulis, G. e Ondrus, D. (2011). "Prostate cancer incidence and mortality in selected countries of Central Europe." Klin Onkol 24(2): 126-132.
- Oxford-University-Press (2010). "StatBite Proportion of Specific Cancers Caused by HPV." J Natl Cancer Inst 102(12): 839.
- Paavonen, J., Naud, P.; Salmeron, J.; Wheeler, C. M.; Chow, S. N.; Apter, D.; Kitchener, H.; Castellsague, X.; Teixeira, J. C.; Skinner, S. R.; Hedrick, J.; Jaisamrarn, U.; Limson, G.;

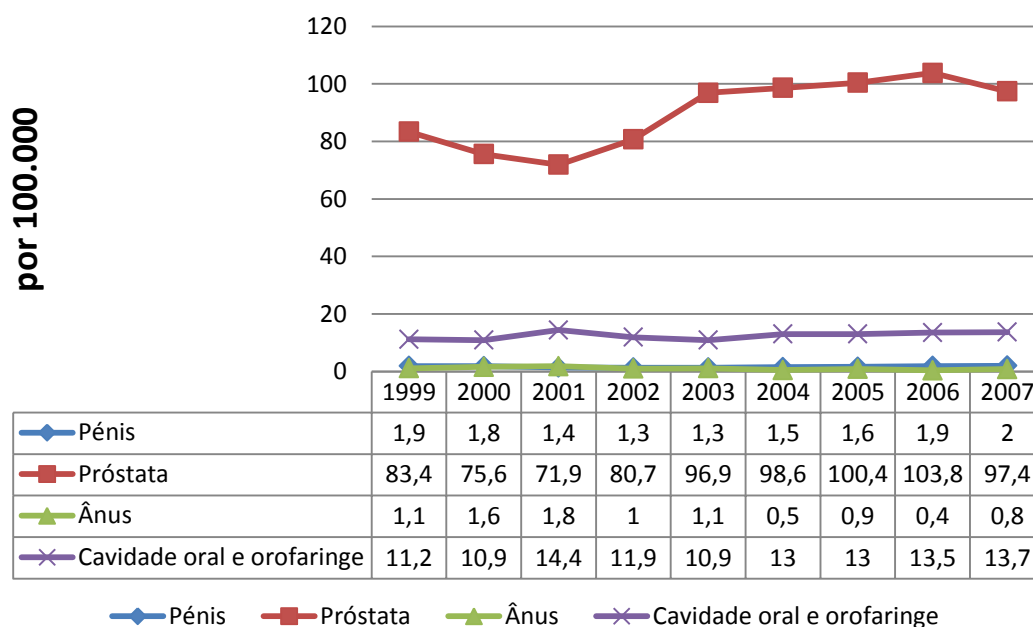
- Garland, S.; Szarewski, A.; Romanowski, B.; Aoki, F. Y.; Schwarz, T. F.; Poppe, W. A.; Bosch, F. X. et al. (2009). "Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women." Lancet 374(9686): 301-314.
- Palefsky, J. M. (2010). "Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue." J Adolesc Health 46(4 Suppl): S12-19.
- Paquete, A.T.; Gouveia-Pinto, C. e Cruz, J. P. (2009). "Utilidades e qualidade de vida." PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua: 45-56.
- Pedersen, C.; Petaja, T.; Strauss, G.; Rumke, H. C.; Poder, A.; Richardus, J. H.; Spiessens, B.; Descamps, D.; Hardt, K.; Lehtinen, M. e Dubin, G. (2007). "Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant." J Adolesc Health 40(6): 564-571.
- Pereira, J. (2009). "Introdução: Farmacoeconomia - princípios e métodos." PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua: 1-5.
- Pereira, J. e Barbosa, C. (2009). "Avaliação económica aplicada aos medicamentos." PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua: 7-20.
- The College of Physicians Of Philadelphia. (2012). "The history of vaccines." 2012, from <http://www.historyofvaccines.org>.
- Pista, A.; De Oliveira, C. F.; Cunha, M. J.; Paixao, M. T. e Real, O. (2011). "Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study." Int J Gynecol Cancer 21(6): 1150-1158.
- Pista, A.; De Oliveira, C. F.; Cunha, M. J.; Paixao, M. T. e Real, O. (2012). "Risk factors for human papillomavirus infection among women in Portugal: The CLEOPATRE Portugal Study." Int J Gynaecol Obstet.
- Quinn, M. J.; D'onofrio, A.; Moller, B.; Black, R.; Martinez-Garcia, C.; Moller, H.; Rahu, M.; Robertson, C.; Schouten, L. J.; La Vecchia, C. e Boyle, P. (2003). "Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015." Ann Oncol 14(7): 1148-1152.
- Reichman, R.C. (2005). Human Papillomavirus Infections. Harrison's Principles of Internal Medicine. D. L. Kasper, A. S. Fauci, D. L. Longo et al. Philadelphia, McGraw-Hill. I: 1056-1058.
- Reis, A. A.; Paula, L. B.; Paula, A. A.; Saddi, V. A. e Cruz, A. D. (2010). "[Clinico-epidemiological aspects associated with penile cancer]." Cien Saude Colet 15 Suppl 1: 1105-1111.

- Rogoza, R. M.; Westra, T. A.; Ferko, N.; Tamminga, J. J.; Drummond, M. F.; Daemen, T.; Wilschut, J. C. e Postma, M. J. (2009). "Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands." Vaccine 27(35): 4776-4783.
- Sant, M.; Francisci, S.; Capocaccia, R.; Verdecchia, A.; Allemani, C. e Berrino, F. (2006). "Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality." Int J Cancer 119(10): 2417-2422.
- Organização Mundial Da Saúde. (2012). "Smallpox." 2012, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/smallpox/en/>.
- Schiffman, M.; Castle, P. E.; Jeronimo, J.; Rodriguez, A. C. e Wacholder, S. (2007). "Human papillomavirus and cervical cancer." Lancet 370(9590): 890-907.
- Seto, K.; Marra, F.; Raymakers, A. e Marra, C. A. (2012). "The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review." Drugs 72(5): 715-743.
- Simpson, J. A. e Scholefield, J. H. (2011). "Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer." BMJ 343: d6818.
- St Guily, J. L.; Clavel, C.; Okais, C.; Pretet, J. L.; Beby-Defaux, A.; Agius, G.; Birembaut, P.; Jacquard, A. C.; Leocmach, Y.; Soubeyrand, B.; Riethmuller, D.; Denis, F. e Mougin, C. (2011). "Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers." Head Neck Oncol 3(1): 6.
- Sturgis, E. M. e Ang, K. K. (2011). "The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms?" J Natl Compr Canc Netw 9(6): 665-673.
- Sturgis, E. M. e Cinciripini, P. M. (2007). "Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers?" Cancer 110(7): 1429-1435.
- Suarez, E.; Smith, J. S.; Bosch, F. X.; Nieminen, P.; Chen, C. J.; Torvinen, S.; Demarteau, N. e Standaert, B. (2008). "Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios." Vaccine 26 Suppl 5: F29-45.
- Taylor, M. L.; Mainous, 3rd, A. G. e Wells, B. J. (2005). "Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis." Fam Med 37(7): 506-512.
- Vaz Carneiro, A.; Belo, A. I.; Gouveia, M.; Costa, J. e Borges, M. (2011). "Efetividade Clínica e Análise Económica da Vacinação Preventiva." Acta Med Port 24(4): 565-586.

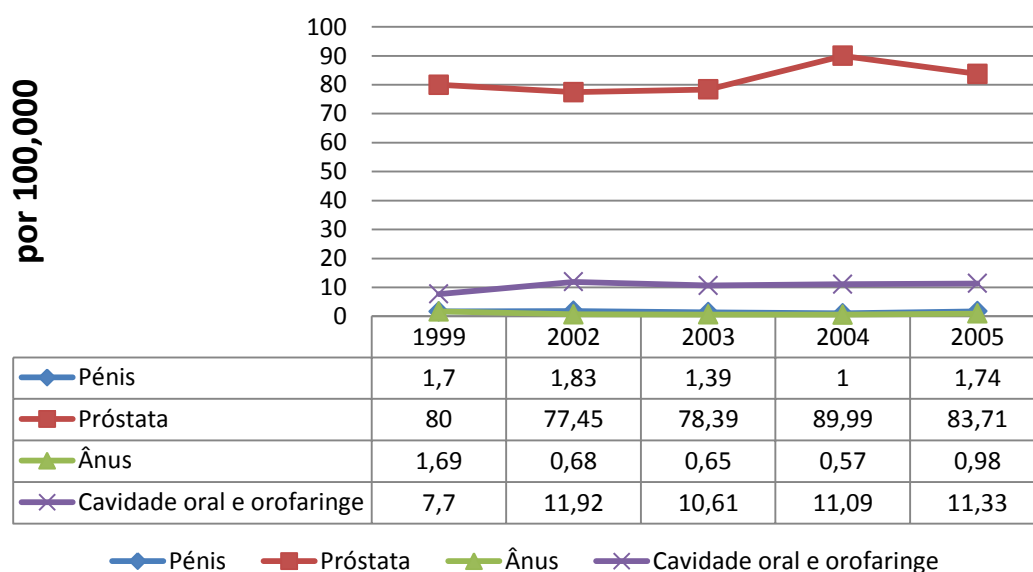
- Williams, P. D. e Day, T. (2008). "Epidemiological and evolutionary consequences of targeted vaccination." Mol Ecol 17(1): 485-499.
- Zhang, J.; Tian, X. Y.; Wu, X. J.; Zong, X. L.; Wu J. e Ji, J. F. (2010). "[Role of papillomavirus in adenocarcinoma of esophagogastric junction]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi 90(32): 2259-2262.
- Zhao, D.; Xu, Q. G.; Chen, X. M. e Fan, M. W. (2009). "Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer." Int J Oral Sci 1(3): 119-125.

Anexo I – Dados dos Registos Oncológicos Regionais e Nacionais

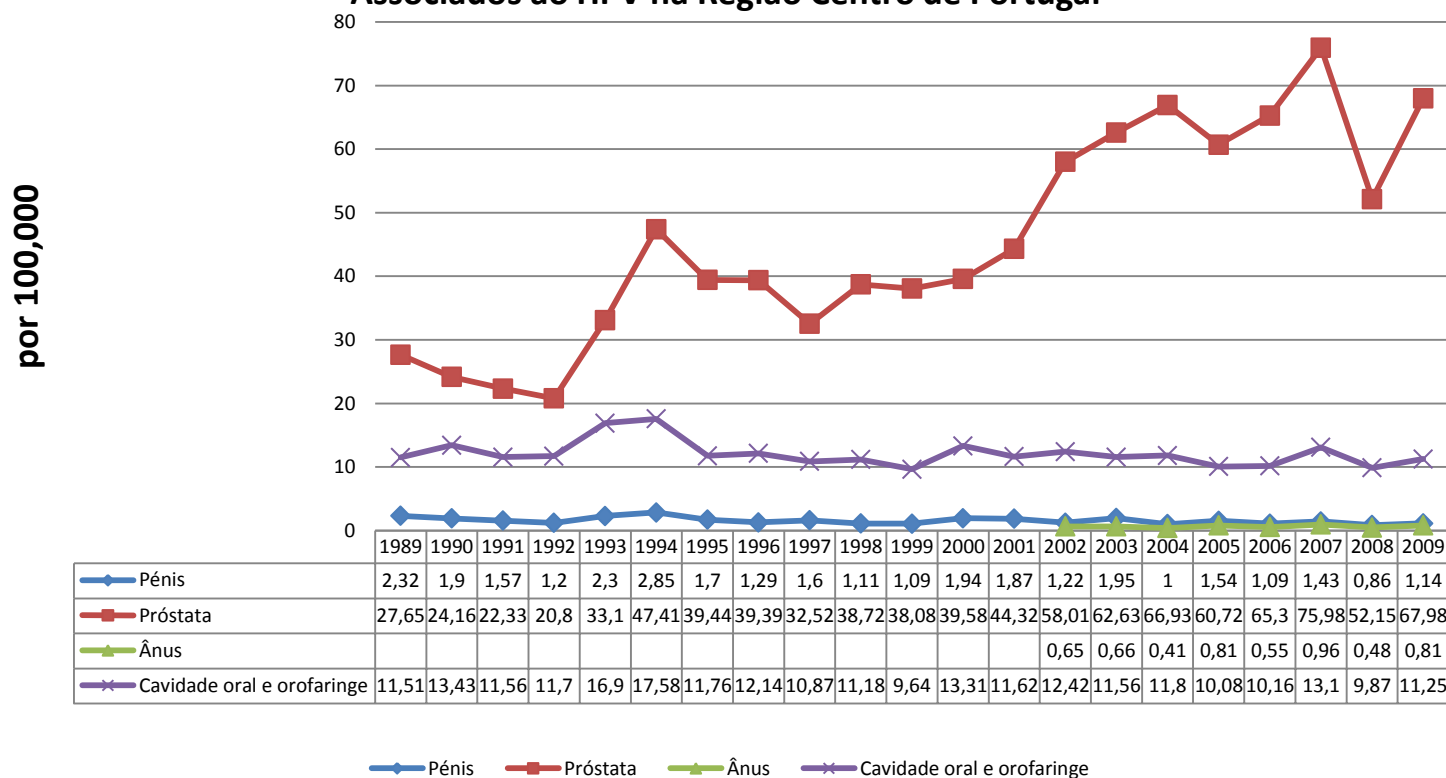
Taxa de Incidência Padronizada no Sexo Masculino dos Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Norte de Portugal



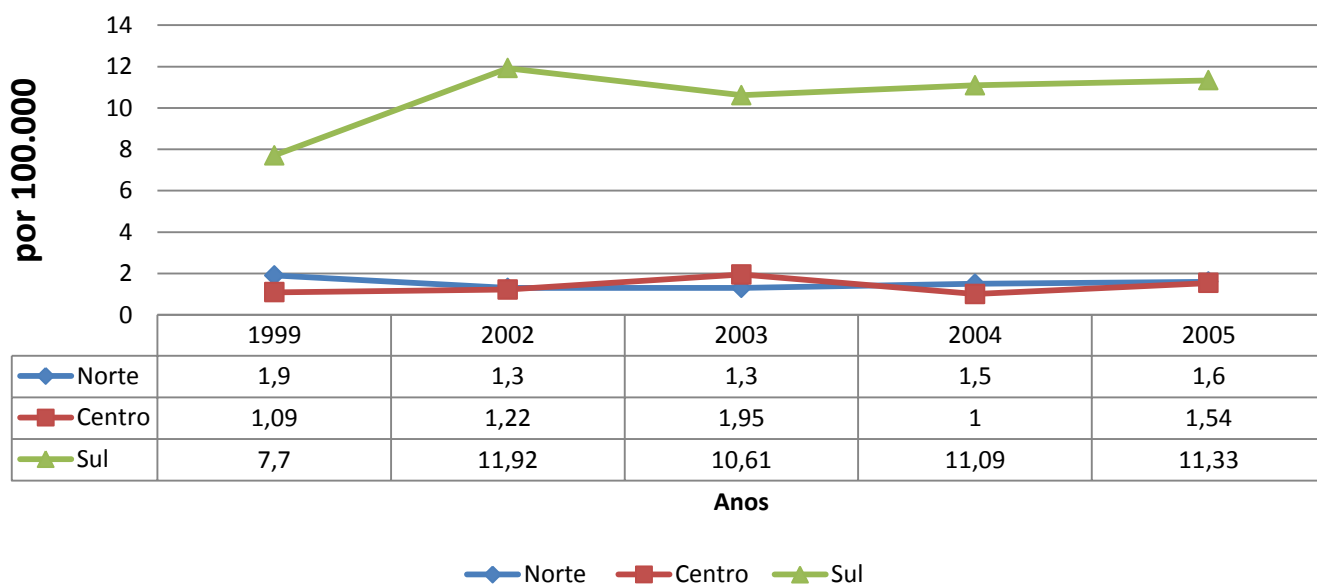
Taxa de Incidência Padronizada no Sexo Masculino dos Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Sul de Portugal



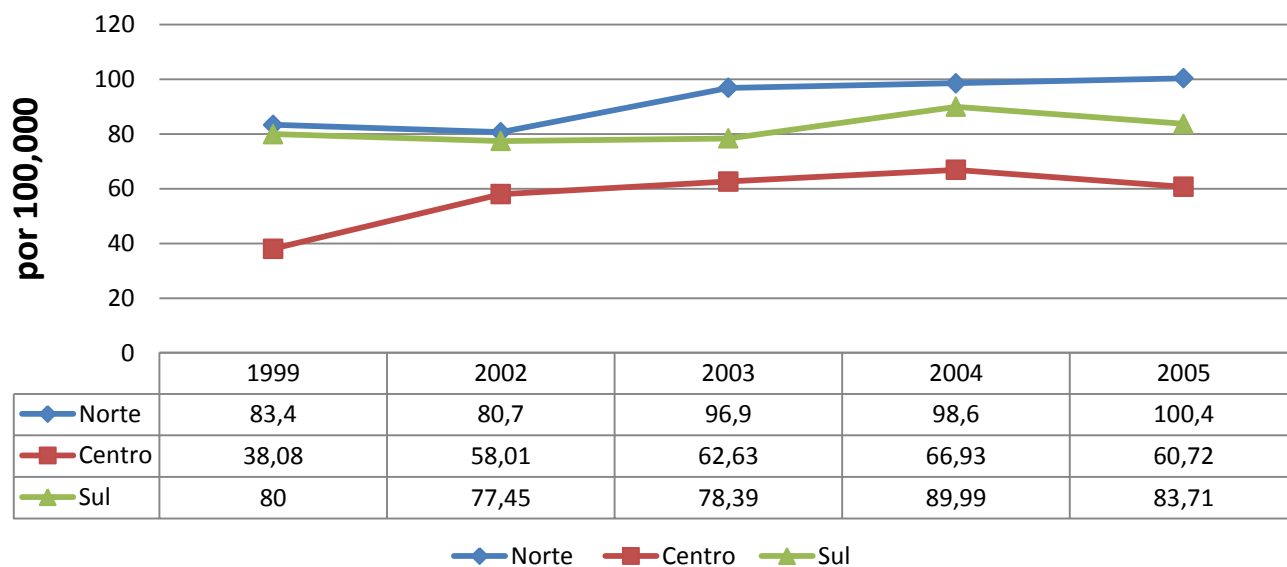
Taxa de Incidência Padronizada no Sexo Masculino dos Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Centro de Portugal



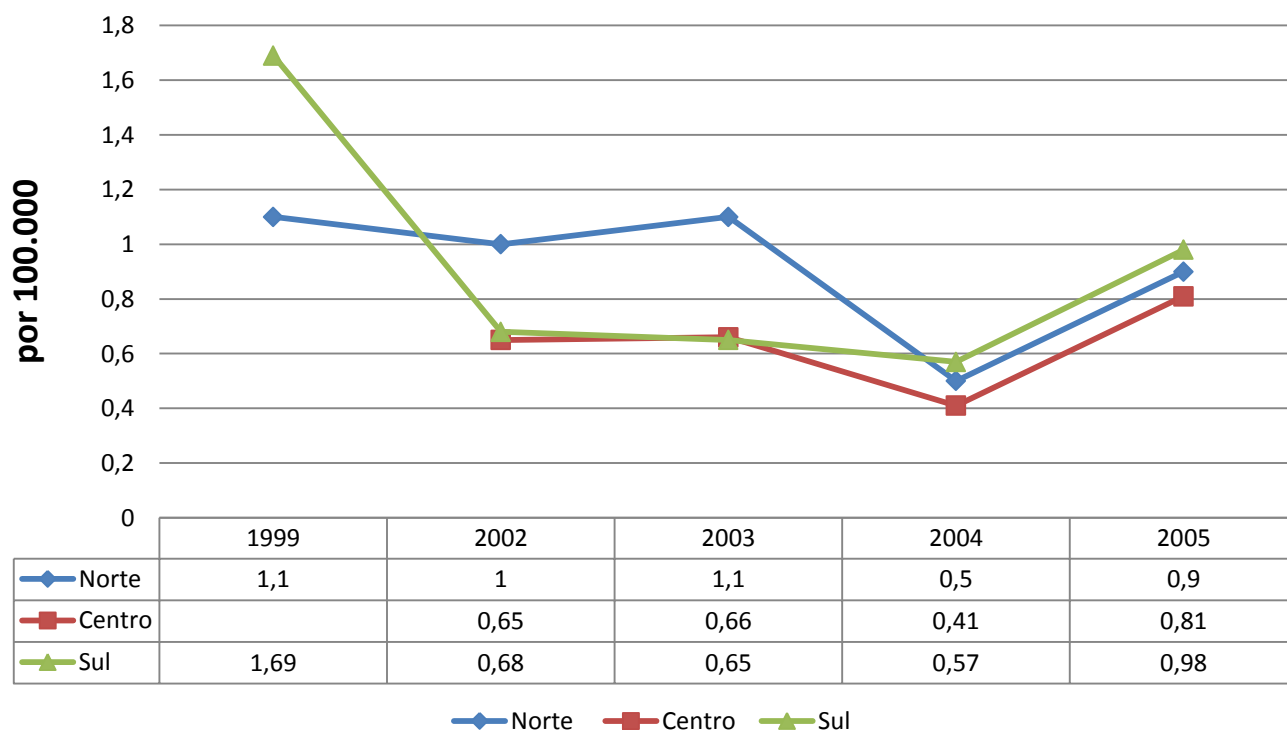
Taxas de Incidência Padronizada do Cancro do Pénis nos 3 Registos Oncológicos Nacionais de 1999 a 2005



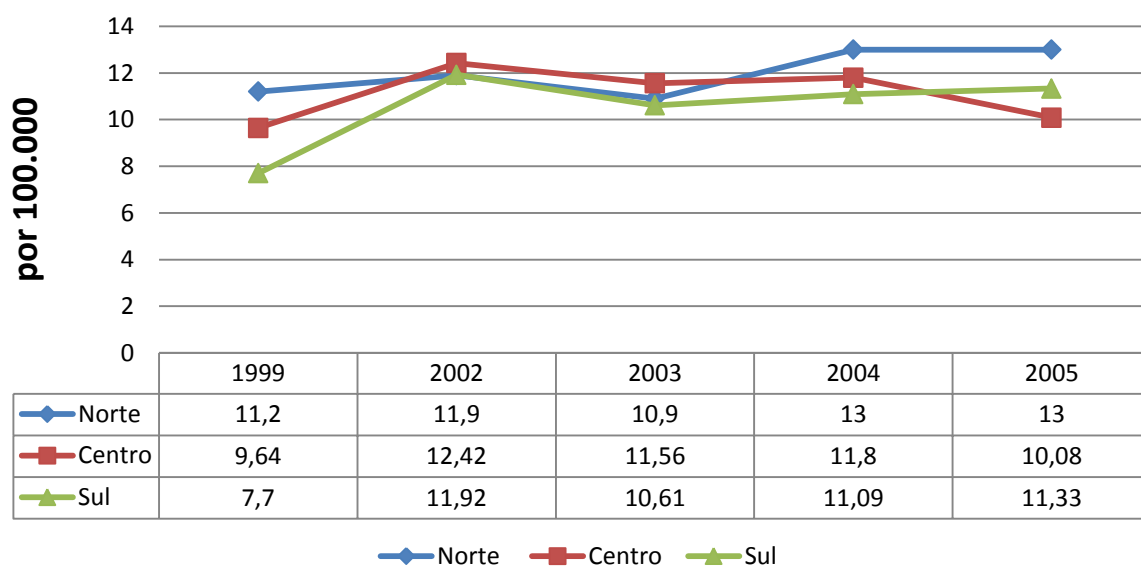
Taxas de Incidência Padronizada do Cancro da Próstata nos 3 Registos Oncológicos Nacionais de 1999 a 2005



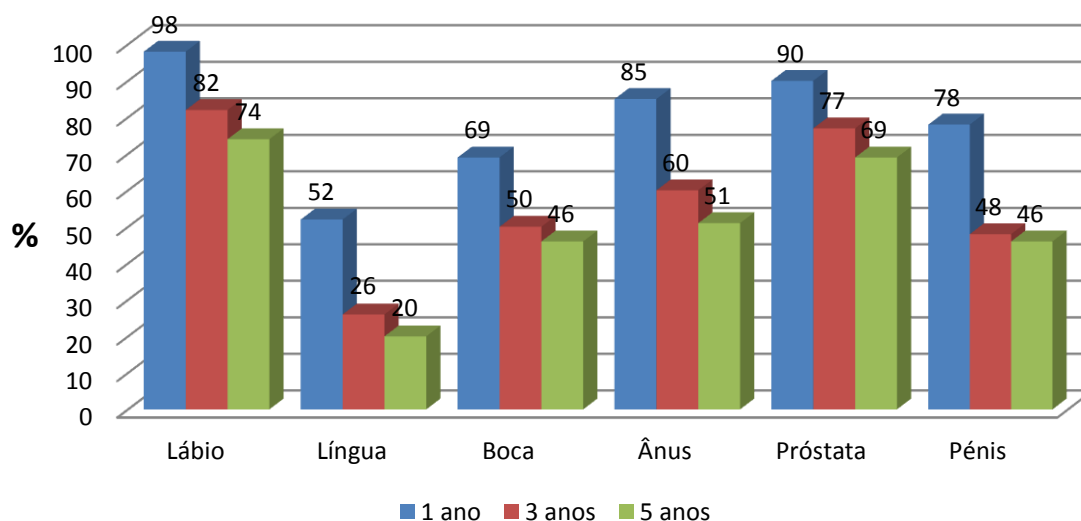
Taxas de Incidência Padronizada no Sexo Masculino do Cancro do Ânus nos 3 Registos Oncológicos Nacionais de 1999 a 2005



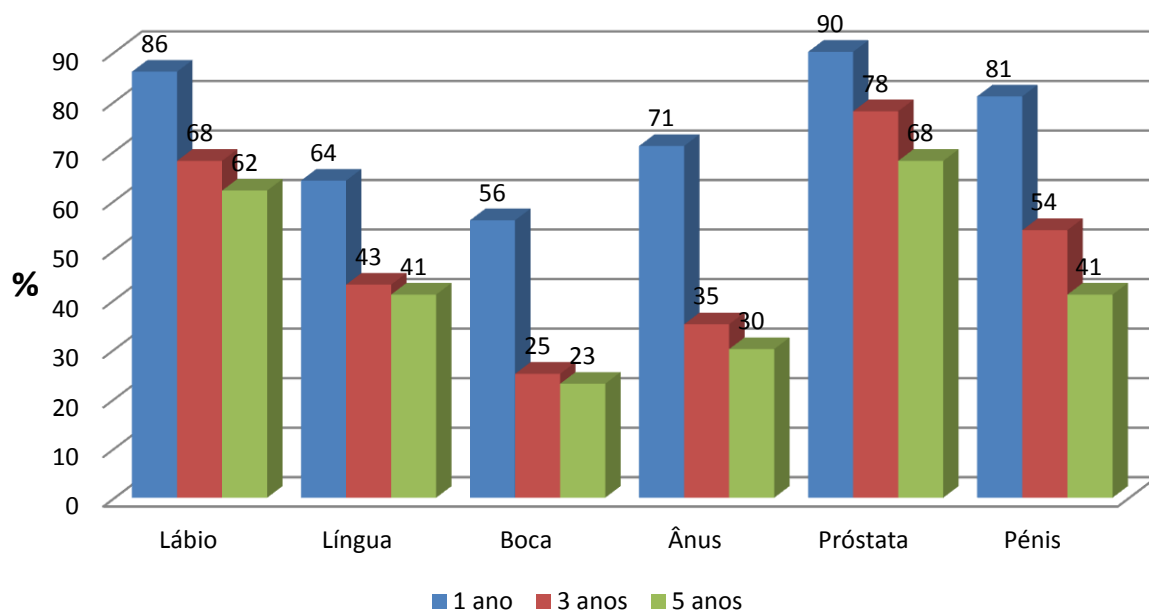
Taxas de Incidência Padronizada no Sexo Masculino do Cancro da Cavidade Oral e Orofaringe nos 3 Registos Oncológicos Nacionais de 1999 a 2005



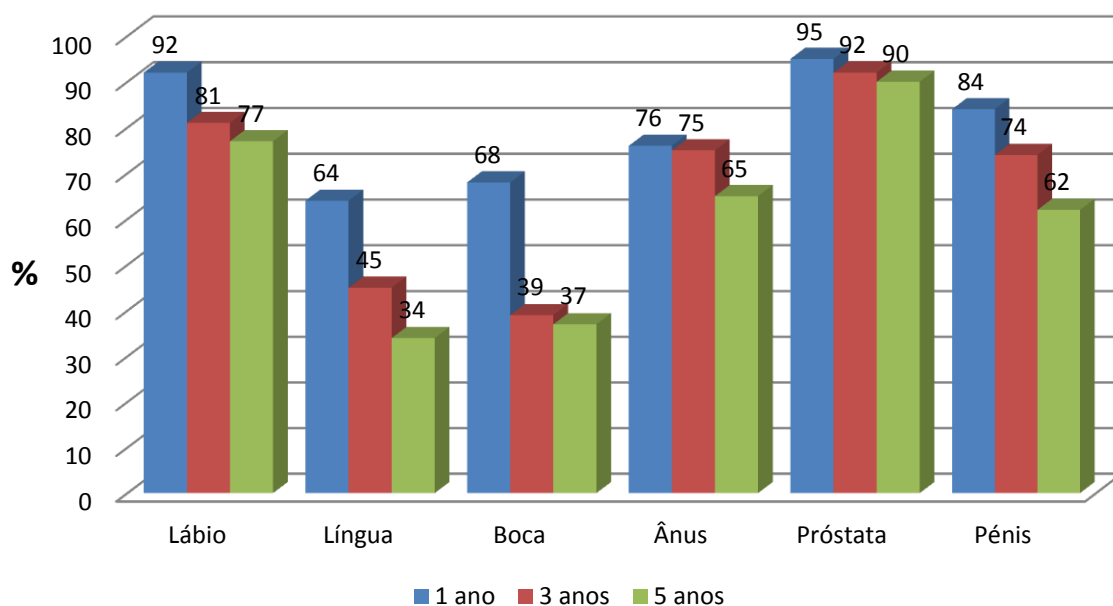
Taxa de Sobrevivência Padronizada no Sexo Masculino de Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Sul de Portugal em 2002



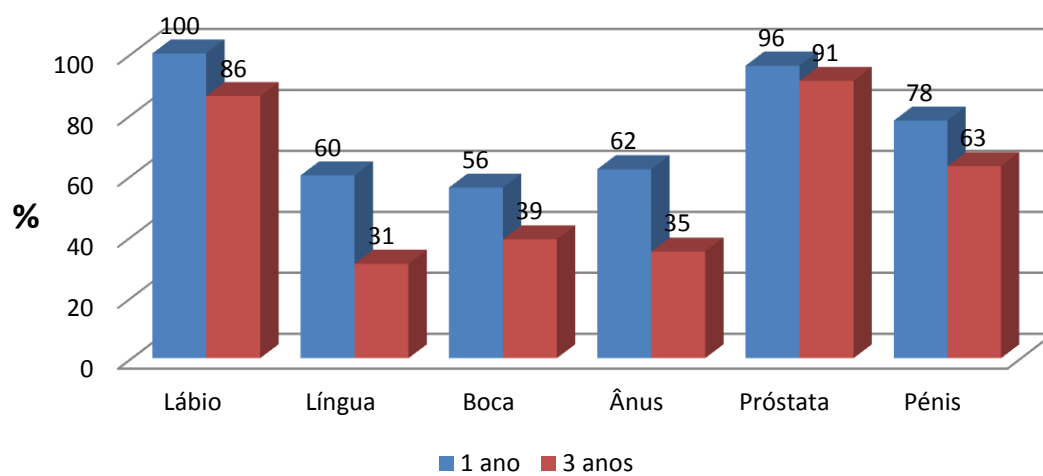
Taxa de Sobrevivência Padronizada no Sexo Masculino de Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Sul de Portugal em 2003



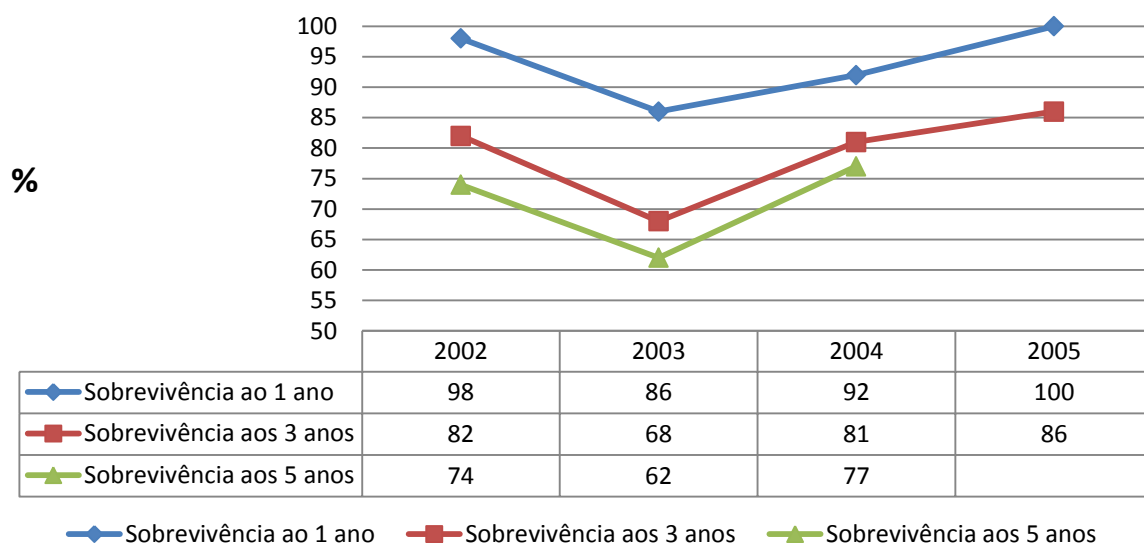
Taxa de Sobrevivência Padronizada no Sexo Masculino de Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Sul de Portugal em 2004



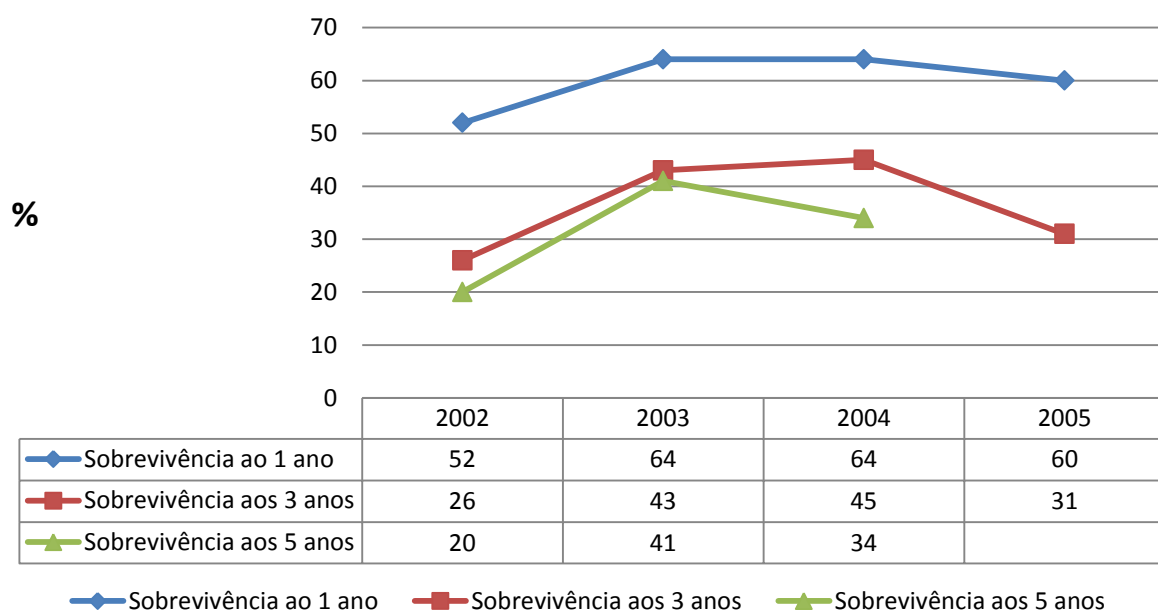
Taxa de Sobrevivência Padronizada no Sexo Masculino de Tumores Malignos Associados ao HPV na Região Sul de Portugal em 2005



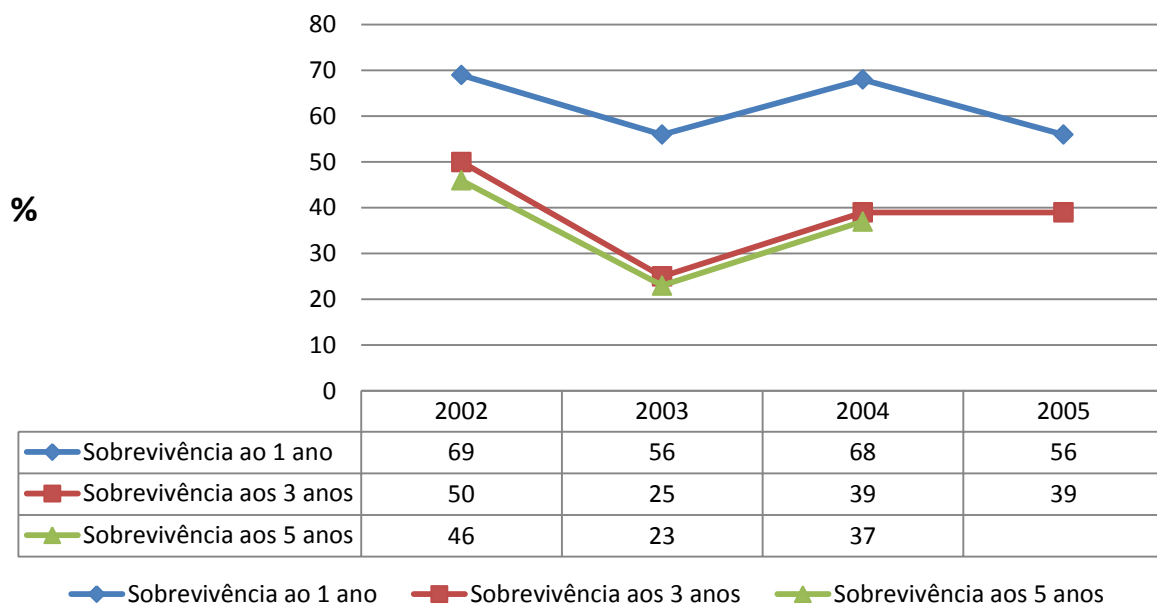
Evolução da Taxa de Sobrevivência Padronizada por Cancro do Lábio no Sexo Masculino na Região Sul de Portugal de 2002 a 2005.



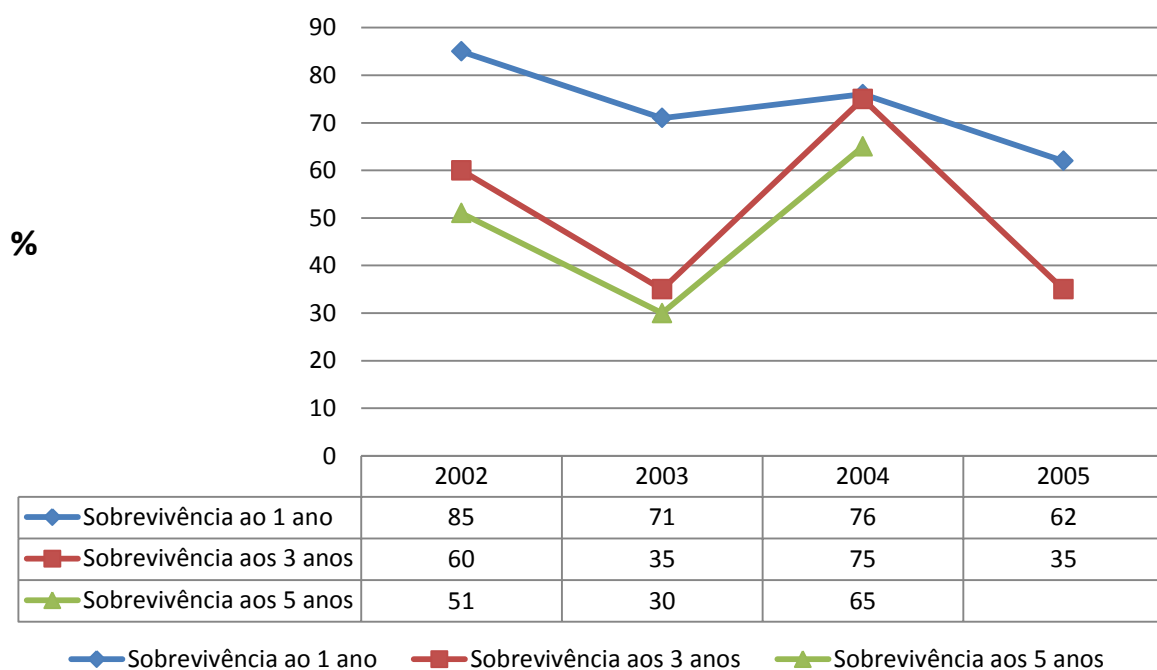
Evolução da Taxa de Sobrevivência Padronizada por Cancro da Língua no Sexo Masculino na Região Sul de Portugal



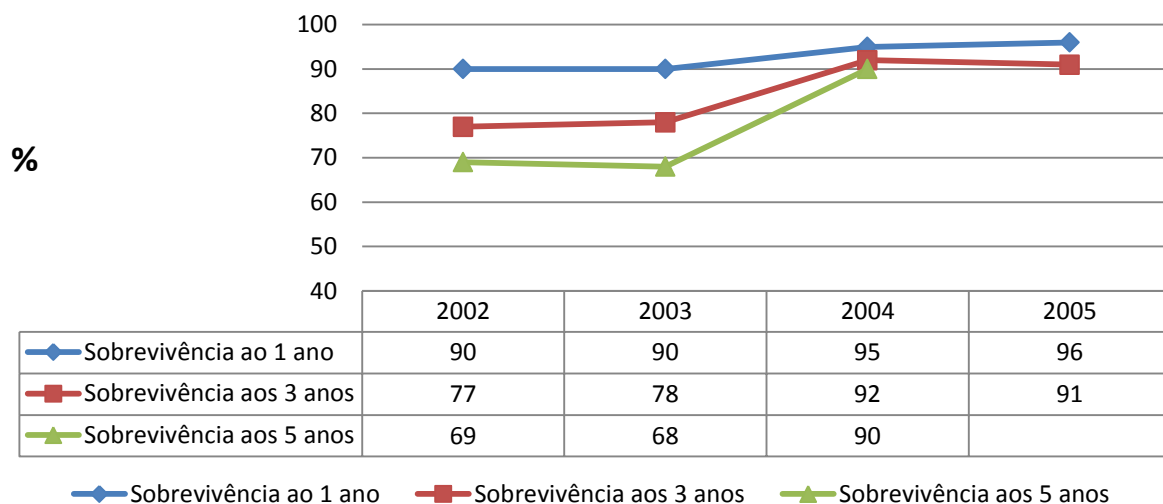
Evolução da Taxa de Sobrevivência Padronizada por Cancro da Boca no Sexo Masculino na Região Sul de Portugal



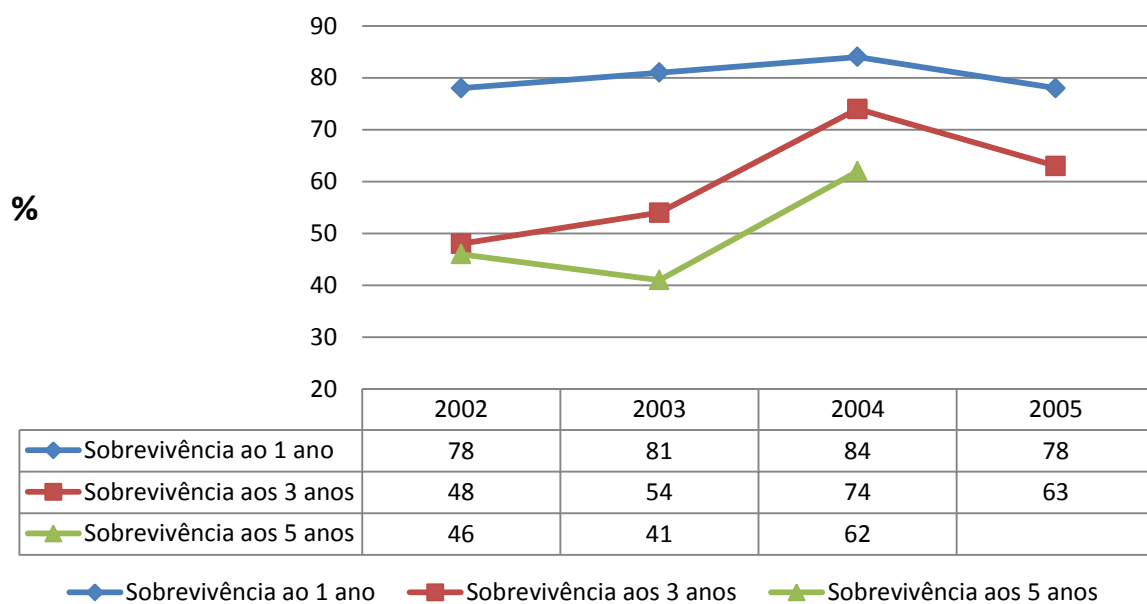
Evolução da Taxa de Sobrevivência Padronizada por Cancro do Ânus no Sexo Masculino na Região Sul de Portugal



Evolução da Taxa de Sobrevivência Padronizada por Cancro da Próstata na Região Sul de Portugal



Evolução da Taxa de Sobrevivência Padronizada por Cancro do Pénis na Região Sul de Portugal



Anexo II - Alguns dos marcos mais importantes na História da Vacinação

Data	Acontecimento
Século XI	Na China, encontraram-se relatos isolados de inoculação da varíola através da inalação de crostas de doentes infectados ou através destas crostas na pele. Este processo veio a designar-se de “variolização”.
Século XVII	O Imperador Chinês K’ang escreve a promover a variolização
1706	Documentação da variolização em África por Cotton Mather
1721	Lady Montagu introduziu a variolização em Inglaterra
1738	Divulgação da variolização na Carolina do Sul
1759	William Heberden publicita o sucesso da variolização em Inglaterra e nos Estados Unidos da América
1796	Edward Jenner descobre uma vacina para a varíola
1800	Benjamin Waterhouse divulga a vacina de Jenner nos Estados Unidos da América
1879	Louis Pasteur produz a primeira vacina desenvolvida em laboratório para cólera aviária.
1885	Jaime Ferrán desenvolveu uma vacina contra a cólera.
1907	Emil von Behring produz uma vacina para a difteria
1921	Albert Calmette e Camille Guérin testam uma vacina para a tuberculose em humanos
1936	Max Theiler desenvolve uma vacina para a febre amarela
1939	Pearl Kendrick e Grace Elderding demonstram a eficácia de uma vacina clínica de uma vacina para a tosse convulsa
1944	Maurice Hilleman desenvolve vacina contra encefalite japonesa
1950	Hilary Koprowski testa com sucesso vacina contra a poliomielite em crianças
1958	Sam Katz e Thomas Peebles testam uma vacina contra o sarampo em crianças
1965	Maurice Hilleman testa com sucesso a primeira vacina contra a parotidite epidémica, vulgarmente conhecida como “papeira”.
1969	Hilleman introduz a primeira vacina contra a rubéola
1980	A OMS declara a erradicação da varíola
1981	Desenvolvimento das vacinas para os vírus da hepatite B e da varicela
1994	A poliomielite é declarada eliminada do Continente Americano
2002	A poliomielite é declarada eliminada do Continente Europeu
2006	Introduzida a vacina tetravalente contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal
2008	A vacina para o HPV passa a fazer parte do Plano Nacional de Vacinação Português para as jovens do sexo feminino